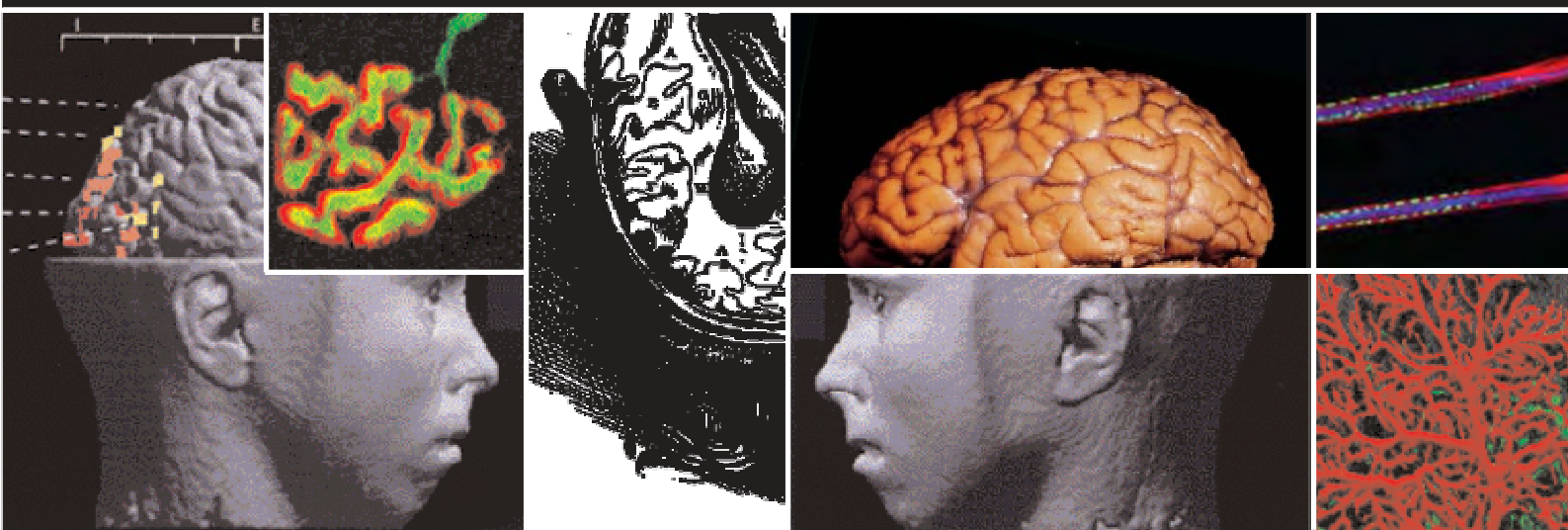


НЕЙРОНАУКА



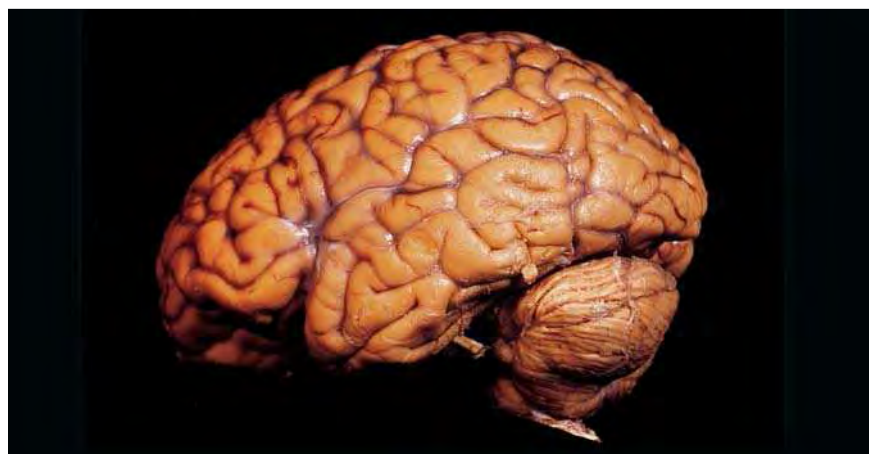
НАУКА О МОЗГЕ

ВВЕДЕНИЕ ДЛЯ СТУДЕНТОВ

Британская Нейронаучная Ассоциация
Европейский Альянс Мозга Дана

Нейронаука: наука о мозге

1	Нервная система	2
2	Нейроны и потенциал действия	4
3	Химические посредники	7
4	Наркотики и Мозг	9
5	Осязание и боль	11
6	Зрение	14
7	Движение	19
8	Развитие нервной системы	22
9	Дислексия	25
10	Пластичность	27
11	Обучение и память	30
12	Стресс	35
13	Иммунная система	37
14	Сон	39
15	Визуализация мозга	41
16	Искусственный мозг и нейронные сети	44
17	Когда что-то работает неправильно	47
18	Этика в нейронауке	52
19	Обучение и карьера	54
20	Рекомендуемое чтение и благодарности	56



Внутри нашей головы находится удивительный живой орган, который весит около 1.5 кг и состоит из миллиардов очень маленьких клеток. Он позволяет нам ощущать мир, который находится вокруг нас, думать и говорить. Человеческий мозг – самый сложный орган тела, и, возможно, самая сложная вещь на Земле. Этот буклет представляет собой введение для студентов.

В этом буклете мы расскажем о том, что мы знаем о работе мозга, и как много нам еще предстоит узнать. В изучении мозга участвуют ученые и врачи многих специальностей, от молекулярных биологов до психологов, а также анатомы, физиологи и фармакологи. В результате их совместных усилий появилась новая дисциплина – **нейронаука, то есть наука о мозге**.

Мозг, о котором мы говорим в нашем буклете, может делать многое, но не все. Он состоит из нервных клеток – «кирпичиков», которые соединены в сети. Эти сети обладают постоянным уровнем электрической и химической активности. Мозг, о котором мы говорим, может видеть и чувствовать. Он может ощущать боль, а выделяющиеся в нем химические вещества позволяют контролировать неудобные эффекты боли. В мозге есть определенные участки, отвечающие за координацию наших движений, что позволяет нам осуществлять сложные действия. Мозг, который может все это, а также многое другое, появляется не полностью сформированным: он развивается постепенно, и мы опишем некоторые ключевые гены, вовлеченные в этот процесс. Когда один или несколько генов работают неправильно, развиваются различные патологические состояния, такие как дислексия. Имеются сходства между тем, как развивается мозг, и механизмами, отвечающими за дальнейшее изменение связей между нервными клетками – процессом, получившим название «нейрональная пластичность». Считается, что пластичность лежит в основе обучения и запоминания. Мозг может запомнить телефонные номера и то, что Вы делали в прошлое Рождество. К сожалению, особенно для мозга, который помнит семейные праздники, он не может есть и пить. Таким образом, он несколько ограничен. Однако мы не будем на этом останавливаться, а поговорим о гормональных и молекулярных механизмах чрезмерной тревоги – о том, что многие из нас чувствуют на экзаменах. Это время, когда сон особенно важен, поэтому будем давать мозгу отдых, в котором он нуждается. К сожалению, мозг также может становиться больным и поврежденным.

Новые методики, такие как подведение специальных электродов к поверхности клеток, оптические методы, аппараты, сканирующие человеческий мозг, силиконовые чипы, содержащие искусственные нейронные сети, значительно изменяют современную нейронауку. Мы познакомим Вас с этой наукой, а также коснемся некоторых этических аспектов и социальных последствий, связанных с исследованиями мозга.

Этот буклет был написан и подготовлен от имени Британской Нейронаучной Ассоциации и Европейского Альянса Мозга Дана Ричардом Моррисом (Эдинбургский университет) и Марианной Филленз (Оксфордский университет). Графический дизайн был сделан Джейн Грейнджер (Дизайнерская студия Грейнджер Дансмор, Эдинбург). Мы благодарны нашим коллегам из отделения Нейронаук, особенно Виктории Гилл, и другим представителям нейронаучного сообщества Эдинбурга за вклад в этот буклет. Мы выражаем признательность сотрудникам кафедры физиологии Оксфордского университета, особенно Колину Блейкмору, а также помогавшим коллегам из других институтов. Их имена представлены на задней странице.

Британская Нейронаучная Ассоциация (БНА) является профессиональным органом Соединенного Королевства, представляющим нейробиологов и посвященным лучшему пониманию функции нервной системы в здоровье и болезни. Его членами являются как признанные ученые, занимающие должности в университетах и исследовательских институтах, так и аспиранты. Ежегодные съезды БНА, проводимые преимущественно весной, обеспечивают форум для представления новейших научных результатов. Многочисленные научные группы по всей стране часто организуют семинары, в рамках которых проходят посещения школ и выставки в местных музеях. Посетите <http://www.bna.org.uk/> для дальнейшей информации.

Целью Европейского Альянса Мозга Дана (ЕАМД) является информирование широкой общественности и представителей власти о важности изучения мозга. Деятельность ЕАМД направлена на углубление знаний об общественной и индивидуальной пользе нейронаук и распространение информации о мозге в здоровье и болезни доступным и адекватным путем. Неврологические и психиатрические нарушения поражают миллионы людей всех возрастов и наносят серьезный удар национальной экономике. Чтобы помочь решить эти проблемы, 70 Ведущих европейских нейробиологов в 1997 году подписали Декларацию о достижимых исследовательских целях и дали обязательство повышать уровень знаний о нарушениях мозга и важность нейронаук. С тех пор было избрано много других ученых, ныне представляющих 24 Европейские страны. ЕАМД насчитывает более 125 членов. Посетите <http://www.edab.net/> для дальнейшей информации.

Публикуется Британской Нейронаучной Ассоциацией

The Sherrington Buildings
Ashton Street
Liverpool L69 3GE
UK

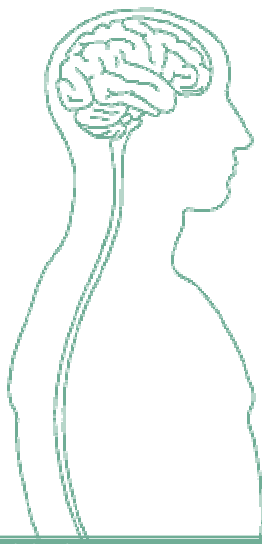
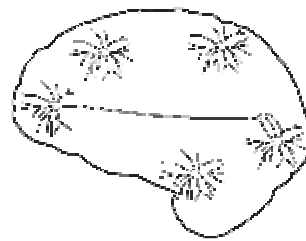
Copyright British Neuroscience Association 2003

Эта книга является авторской собственностью. Кроме установленных исключений и предоставления соответствующего коллективного лицензионного соглашения, воспроизведение любой части книги без письменного разрешения Британской Нейронаучной Ассоциации запрещено

Впервые опубликовано в 2003 г.
ISBN: 0-9545204-0-8

На рисунке представлены нейроны коры мозга, окрашенные специальными красками, введенными в соседние клетки.

Нервная Система



Центральная нервная система человека состоит из головного и спинного мозга

Структурная основа

Нервная система состоит из головного и спинного мозга, а также периферических нервов. Она построена из нервных клеток – нейронов, и поддерживающих – глиальных клеток.

Существует три основных типа нейронов.

Чувствительные нейроны связаны с рецепторами, которые реагируют на различные изменения внешней или внутренней среды. Рецепторы чувствительны к свету, звуку, механическим и электрическим воздействиям, что позволяет им обеспечивать зрение, слух, осязание, запах и вкус. Когда механические, температурные или химические воздействия превышают определенный порог, то они могут вызвать повреждение тканей и вызывают активацию специальных рецепторов – ноцицепторов; они лежат в основе защитных рефлексов и чувства боли (смотрите Главу 5 «Осязание и боль»).

Двигательные нейроны, которые контролируют работу мышц, отвечают за все формы поведения, включая речь. Между чувствительными и двигательными нейронами находятся вставочные, или интернейроны. В мозге человека они наиболее многочисленны. Интернейроны обеспечивают и простые рефлексы, и высшие нервные функции. Глиальные клетки, которым долгое время приписывалась только поддерживающая функция, также оказывают значительный вклад в развитие нервной системы и многие функции зрелого мозга. Хотя глиальных клеток гораздо больше, они не передают информацию, как нейроны. Нейроны состоят из тела и двух наборов дополнительных структур, называемых «отростками». Одна группа отростков называется «аксоны»; их функцией

является передача информации от одного нейрона к другому, обеспечивая их взаимодействие. Другая группа называется «дендриты», их назначение – принимать информацию, переданную от других нейронов по аксонам. Обе группы этих отростков принимают участие в образовании специализированных контактов – синапсов (смотрите Главы 2 и 3 – «Нейроны и Потенциал действия» и «Химические посредники»). Нейроны объединяются в цепи и сети, образуя проводящие пути, по которым передается информация в нервной системе.

Длинные аксоны, образующие периферические нервы, обеспечивают связь головного и спинного мозга с чувствительными рецепторами и мышцами. Спинной мозг выполняет две функции: во-первых, это место замыкания как простых рефлексов, например, коленного или быстрого отдергивания конечности при соприкосновении с горячим предметом или острием булавки, так и множества сложных рефлексов; во-вторых, спинной мозг – это «магистраль» для передачи информации от головного мозга к телу и в обратном направлении.

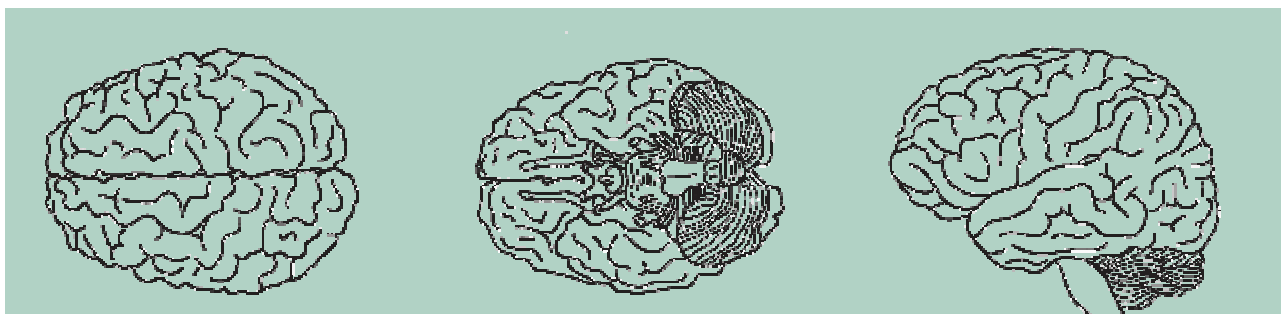
Данные структурные основы нервной системы являются общими для всех позвоночных. Отличием человеческого головного мозга является больший размер мозга относительно размеров тела. Это произошло вследствие очень выраженного увеличения количества интернейронов в процессе эволюции, что обеспечивает человеку неизмеримую широту выбора реакций на окружающую среду.

Анатомия головного мозга

Головной мозг состоит из ствола головного мозга и полушарий.

Ствол головного мозга подразделяется на ромбовидный мозг, средний мозг и промежуточный мозг. Ромбовидный мозг является продолжением спинного мозга. Он содержит сеть нейронов, которые составляют центры контроля жизненно важных функций, таких как дыхание и кровяное давление. Внутри них находятся сети нейронов, активность которых контролирует эти функции. Мозжечок, образующийся из верхней стенки ромбовидного мозга, играет центральную роль в процессе управления и временного контроля движений (смотрите Главы «Движение» и «Дислексия»).

Средний мозг содержит группы нейронов, каждая из которых использует преимущественно особый тип химического посредника, но действие всех направлено на полушария головного мозга. Считается, что они могут изменять активность нейронов в высших центрах головного мозга,

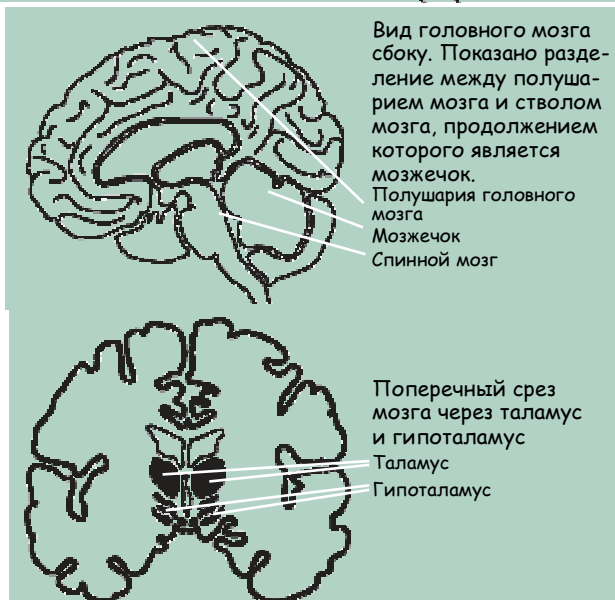


Головной мозг человека, вид сверху, снизу и сбоку.

выступая посредником таких функций, как сон, внимание и вознаграждение. Промежуточный мозг состоит из двух весьма различных областей – **таламуса** и **гипоталамуса**. Таламус передает импульсы от всех чувствительных систем коре мозга, которая отправляет сообщения обратно таламусу. Двухсторонний аспект связей в мозге поражает – информация не просто идет в одном направлении. Гипоталамус отвечает за такие функции, как потребление пищи и питье, к тому же контролирует выделение гормонов, регулирующих половые функции.

Полушария головного мозга состоят из сердцевин – **базальных ядер**, и обширного, но тонкого окружающего пласта нейронов, образующих серое вещество коры мозга. Базальные ядра играют главную роль в инициировании и контроле движений (Смотрите Главу 7 «Движение»). Помещенная в ограниченное пространство черепа, кора головного мозга покрыта множеством складок, создавая максимально возможную поверхность для расположения слоев нейронов. Ткань коры является наиболее развитой частью головного мозга человека и вчетверо превышает таковую у горилл. Она поделена на большое количество отграниченных областей, каждая из которых отличается своими слоями и связями. Функции многих из этих областей известны, среди них области, отвечающие за зрение, слух, обоняние, кожную чувствительность (соматостетическая область) и разнообразные двигательные поля. Проводящие пути, направляющиеся от чувствительных рецепторов к коре, и от коры к мускулатуре, перекрещиваются с одной стороны на другую. Соответственно, движения правой стороны тела находятся под контролем коры левого полушария (и наоборот). Подобным образом левая половина тела посылает сигналы правому полушарию так же как, например, звук от левого уха главным образом достигает правой коры. Однако, половины головного мозга не работают изолированно друг от друга – две половины коры мозга соединены широким волокнистым трактом, который называется **мозолистое тело**.

Кора головного мозга необходима для произвольных действий, языка, речи и таких высших функций, как мышление и запоминание. Многие из этих функций выполняются двумя половинами мозга, но некоторые сосредоточены преимущественно в одной из них. Некоторые поля коры, отвечающие за высшие функции, распознаны, например – центр речи, который у большинства людей располагается в левом полушарии. Несмотря на это, многое еще предстоит узнать, в частности о таком пленительном вопросе, как сознание, а изучение функций коры головного мозга является наиболее волнующим и активным направлением Нейронауки.



Вид головного мозга сбоку. Показано разделение между полушарием мозга и стволом мозга, продолжением которого является мозжечок. Полушария головного мозга
Мозжечок
Спинной мозг

Поперечный срез мозга через таламус и гипоталамус
Таламус
Гипоталамус



Поперечный срез мозга через базальные ядра и мозолистое тело
Полушария мозга
Мозолистое тело
Базальные ядра

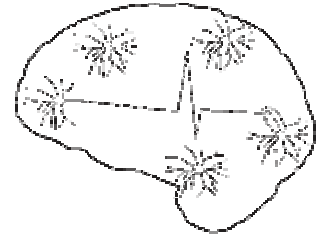


Отец современной нейронауки, Рамон-и-Кахаль, за микроскопом. 1890 год.

Первое изображение нейрона и его дендритов, сделанное Кахалем.

Лучшие рисунки нейронов Кахали – в данном случае мозжечковых

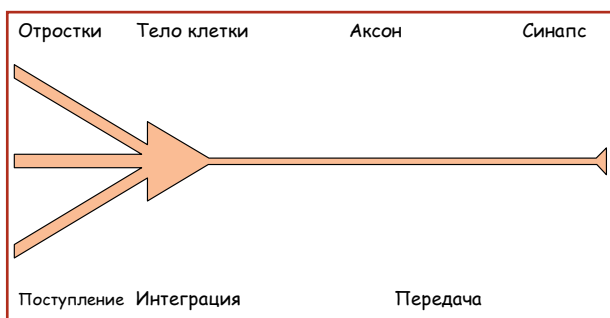
Нейроны и Потенциал Действия



Все нейроны – чувствительные и двигательные, большие и маленькие – имеют два вида активности – электрическую и химическую. Нейроны взаимодействуют и соревнуются друг с другом в регуляции общего состояния нервной системы, подобно людям в обществе, кооперирующимся и соревнующимся в процессе принятия решения. Химические сигналы, получаемые дендритами от контактирующих с ними аксонов, преобразуются в электрические сигналы, которые суммируются или вычитаются от электрических сигналов всех остальных синапсов. Это приводит к принятию решения, будет ли сигнал передан дальше. Затем электрический потенциал распространяется по аксону к синапсам с дендритами следующих нейронов, и процесс повторяется.

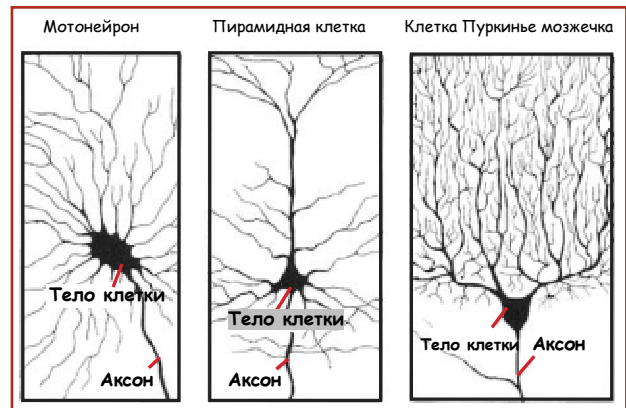
Динамические нейроны

Как мы указали в предыдущей главе, нейрон состоит из дендритов, тела, аксона и синаптической терминали. Функциональное подразделение этих структур отражается в поступлении, интеграции и передаче информации. Проще говоря, дендриты получают, тело клетки интегрирует и аксоны передают информацию; эта концепция называется «поляризацией», потому что передаваемая информация предположительно движется только в одном направлении.



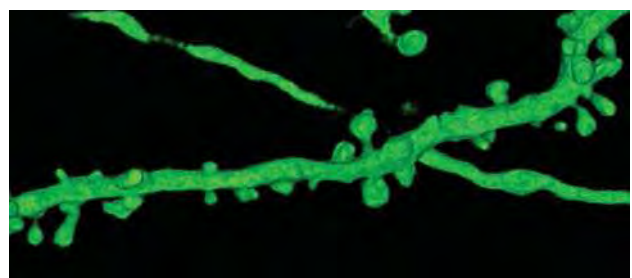
Ключевые понятия о нейроне

Подобно любой структуре, он должен быть сплоченным. Наружная **мембрана**, состоящая из жирового вещества, покрывает **цитоскелет**, построенный из стержней трубчатых и волокнистых белков, которые распространяются как в дендриты, так и аксоны. Конструкция немного походит на парусину, перекинутую через трубчатый каркас палатки. Различные части нейрона находятся в постоянном движении, процессе перестройки, отражающем собственную активность и активность соседних нейронов. По мере того, как нейрон старается «разговаривать» с соседними клетками громче или тише, дендриты изменяют форму, образуют новые контакты и удаляют другие, аксоны образуют новые окончания.



3 разновидности нейронов

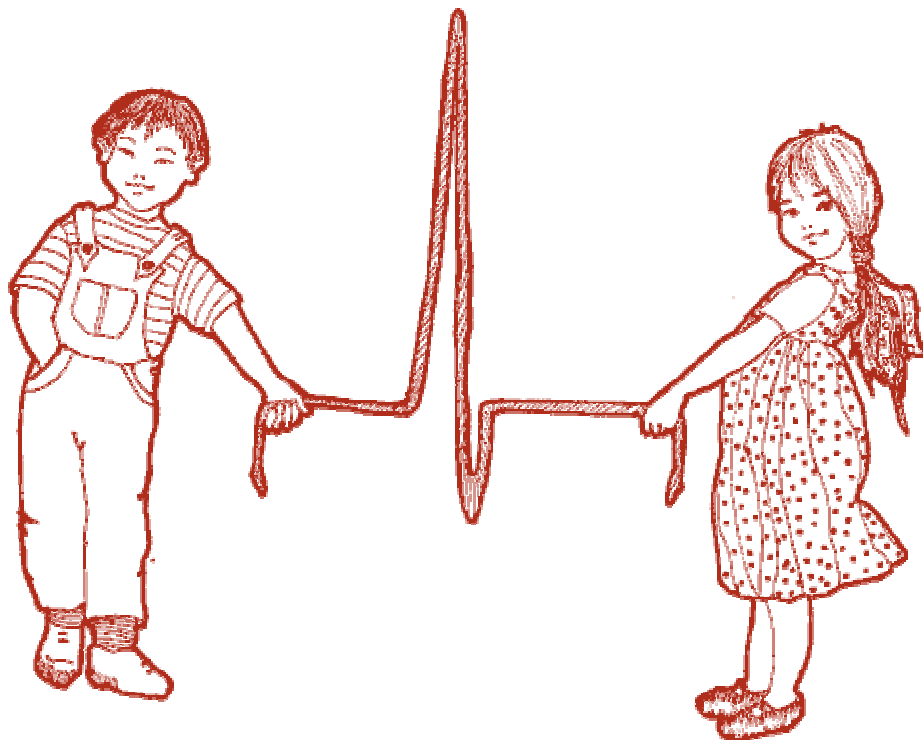
Внутри нейронов много составляющих. Они состоят из белков, преимущественно образующихся в теле клетки и транспортируемых вдоль цитоскелета. Крошечные возвышения, торчащие из дендритов, носят название **дендритные шипики**. Они находятся там, где подходящие аксоны образуют большинство своих контактов. Белки, транспортируемые в шипики, важны для создания и поддержания нейрональных связей. Эти протеины постоянно перемещаются, заменяясь новыми после того, как сделали свою работу. Вся эта активность нуждается в топливе, поэтому в клетке есть энергостанции (митохондрии), поддерживающие это все в рабочем состоянии. Концевые области аксонов также отвечают на молекулы под названием **факторы роста**. Эти факторы захватываются внутрь и транспортируются в тело клетки, где они влияют на экспрессию нейрональных генов и, поэтому, синтез новых белков. Это позволяет нейрону вырастить более длинные дендриты или сделать другие динамические изменения в его форме или функции. Информация, питательные вещества и посредники постоянно текут в тело и из тела клетки.



Дендритные шипики представлены маленькими зелеными выступами на зеленых дендритах нейрона. Это места, где находятся синапсы

Получение и решение

На получающей стороне клетки дендриты имеют тесные контакты с подходящими аксонами других клеток, каждый из которых отделен крошечным промежутком в 20 микрометров. Дендрит может контактировать с одним, несколькими и даже тысячами других нейронов. Эти места соединений названы синапсами, от классического греческого слова, означающего «соединяться вместе». Большинство синапсов нейронов коры мозга



расположены на дендритных шипиках, которые торчат как маленькие «микрофоны», ищущие слабые сигналы. Связь между клетками в этих точках называется синаптической передачей, которая обеспечивается химическим процессом, который будет описан в следующей Главе. Когда дендрит получает один из химических посредников, который был выделен аксоном, в шипике возникают миниатюрные электрические токи. Входящие токи вызывают **возбуждение**, а выходящие – **торможение**. Все эти положительные и отрицательные волны накапливаются в дендритах и передаются в тело клетки. Если уровень активности невысок, то токи скоро затухают, и больше ничего не происходит. Однако если токи в сумме достигают порога, то нейрон посылает сообщение другим нейронам.

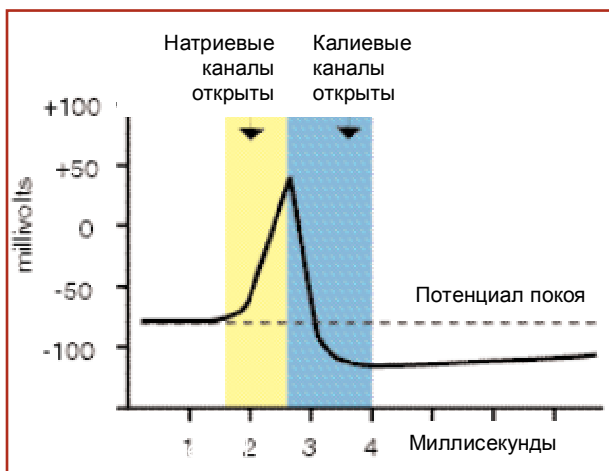
Таким образом, нейрон является миниатюрным калькулятором, который постоянно складывает и вычитает послания от других нейронов. Некоторые синапсы производят возбуждение, другие – торможение. То, как эти сигналы обеспечивают основу чувств, мышления и движения, очень сильно зависит от сети, в которой находится нейрон.

Потенциал действия

Чтобы передаваться от одного нейрона другому, нейронные сигналы в первую очередь должны пройти вдоль аксона. Как они это делают?

Ответ заключается в энергии, запасенной в виде химического и электрического градиентов, а также в связывании этих сил эффективным образом. Аксоны нейронов передают электрические импульсы, называемые **потенциалами действия**.

Это обеспечивается тем, что аксональная мембрана содержит **ионные каналы**, которые могут открываться и закрываться, чтобы пропускать электрически заряженные ионы. Некоторые каналы пропускают иона натрия (Na^+), тогда как другие – ионы калия (K^+). Когда каналы открыты, Na^+ и K^+ потоки идут по химическому и электрическому градиенту в клетку и из нее, в ответ на **электрическую деполяризацию** мембраны.



Потенциал действия

Когда потенциал действия начинается в теле клетки, первыми открываются Na^+ каналы. В клетку входит поток натрия, и в течение миллисекунды устанавливается новое равновесие. Мгновенно трансмембранный потенциал меняется примерно на 100 мВ. Он перескакивает с отрицательного значения (около -70 мВ) на положительное (около +30 мВ). Этот скачок активирует K^+ каналы, что приводит к быстрому выходу ионов калия, что заставляет мембранный потенциал вернуться к исходному отрицательному значению. Потенциал действия занимает меньше времени, чем требуется на то чтобы включить и выключить домашний светильник. Примечательно, что лишь небольшое количество ионов проходит через мембрану во время потенциала действия, и концентрация ионов Na^+ и K^+ практически не изменяется. Однако при длительной активности ионный состав поддерживается ионными насосами, которые выкачивают из клетки избыток натрия. Это напоминает ситуацию, когда с небольшой течью в корпусе корабля можно бороться путем вычерпывания воды ведрами, при этом сохраняя способность корабля держаться на плаву.

Потенциал действия – это электрический процесс, причем достаточно сложный. Нервные волокна представляют собой электрические проводники (однако гораздо менее эффективные, чем изолированные провода). Потенциал действия, возникший в одной точке, вызывает разность потенциалов между возбужденным участком и соседним покоящимся. Таким путем потенциал действия активно распространяется в виде волны деполяризации от одного конца нерва до другого.

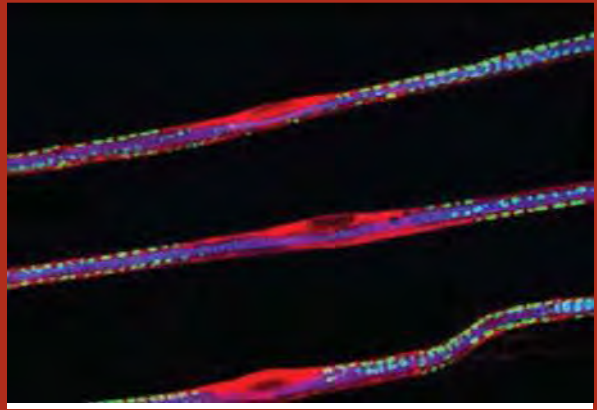
Проведение потенциала действия можно сравнить с горением бенгальского огня. Поджигание кончика вызывает очень быструю локальную вспышку активности (аналогично ионам, входящим и выходящим в месте возникновения потенциала действия), однако дальнейшее распространение искрящейся волны происходит гораздо медленней. Удивительным свойством нервных волокон является то, что после очень короткого периода молчания (**рефрактерный период**), мембрана восстанавливает свою взрывную способность, подготавливая мембрану аксона для следующего потенциала действия.

Большинство этих знаний было получено около 50 лет назад в блестящих экспериментах на очень больших нейронах и их аксонах, имеющих у некоторых морских животных. Большой размер этих аксонов дал возможность ученым вводить тонкие электроды внутрь и измерять изменяющийся электрический потенциал. В наше время существует современная методика под названием «патч-кламп», позволяющая нейробиологам изучать движение ионов через одиночные ионные каналы во всех видах нейронов, что позволяет сделать измерение токов более точным.

Изоляция аксонов

Во многих аксонах потенциалы действия распространяются достаточно хорошо, но не очень быстро. В других аксонах потенциалы действия буквально скачут вдоль нерва. Это возможно благодаря тому, что аксон покрыт жировой изолирующей оболочкой, состоящей из мембран глияльных клеток и названной «миелиновой оболочкой».

Передовые исследования



Нервные волокна (аксоны показаны фиолетовым цветом) покрыты Шванновскими клетками (красные), которые изолируют электрическое проведение от окружающей среды. Свечение флуоресцентных маркеров показывает локализацию недавно открытых белковых комплексов. Разрушение этих комплексов вызывает врожденную болезнь, приводящую к утомлению мышц.

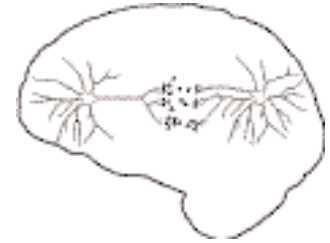
Новые исследования помогают узнать о белках, входящих в состав миелиновой оболочки. Этот покров предотвращает утечку ионных токов, однако периодически он прерывается, и в этих местах концентрируются Na^+ и K^+ каналы, которые поддерживают значительную амплитуду потенциала действия и помогают ему буквально совершать скачки вдоль нерва. Это происходит очень быстро. В миелинизированных нервных волокнах скорость распространения потенциала действия достигает 100 метров в секунду!

Потенциалы действия подчиняются закону «все или ничего»: они не могут менять свою величину, только частоту. Поэтому единственным путем кодирования силы и длительности стимула является изменение частоты потенциалов действия. Наиболее эффективные аксоны могут проводить потенциалы действия с частотой до 1000 раз в секунду.

Алан Ходжкин и Эндрю Хаксли получили Нобелевскую премию за открытие механизмов проведения нервных импульсов. Они использовали «гигантский аксон» кальмара в своих исследованиях на базе Морской биологической лаборатории в Плимуте.



Химические посредники



Потенциалы действия проводятся вдоль аксонов к специализированным участкам, называемым синапсами, где аксоны контактируют с дендритами других нейронов. Синапс состоит из пресинаптического нервного окончания и постсинаптической мембраны, разделенных небольшим промежутком. Электрические токи, благодаря которым происходит распространение потенциала действия вдоль аксона, не могут преодолеть синаптическую щель. Передача возбуждения через этот промежуток осуществляется химическими посредниками, получившими название «нейротрансмиттеры», или «нейромедиаторы».

Химический передатчик, упакованный в специальные сферические структуры, выделяется в синаптическую щель

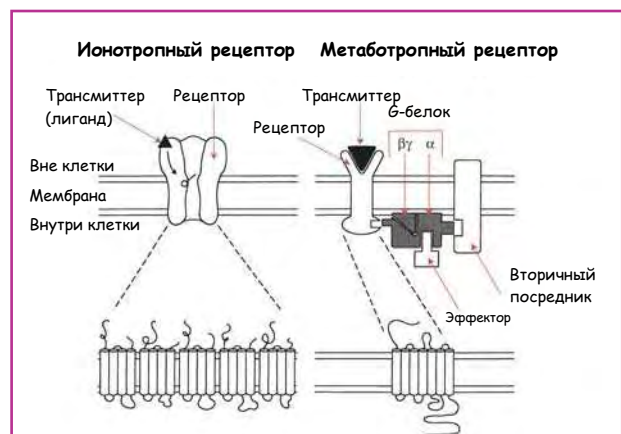
Хранение и освобождение

Нейротрансмиттеры хранятся в небольших сферических контейнерах, называемых синаптическими везикулами, в окончаниях аксона. Часть этих везикул обеспечивает запас медиатора, другие готовы к немедленному освобождению. Возникновение потенциала действия приводит к активации ионных каналов и входу ионов кальция (Ca^{++}). Это активирует ферменты, которые действуют на различные пресинаптические белки с такими экзотическими именами, как "snare", "tagmin" и "brevin", что характеризует историю их открытия. Нейробиологи совсем недавно открыли, что эти пресинаптические белки реагируют с другими белками, что приводит к слиянию синаптических везикул с мембраной и освобождению нейротрансмиттера из нервного окончания за счет экзоцитоза. Затем нейротрансмиттер диффундирует через промежуток шириной 20 нанометров, получивший название «синаптическая щель». Далее за счет эндоцитоза происходит образование новых синаптических везикул внутри нервного окончания, которые затем заполняются нейротрансмиттером и опять участвуют в экзоцитозе. Когда нейротрансмиттер достигает противоположной стороны синаптической щели, что происходит с невероятной быстротой – гораздо меньше миллисекунды – он взаимодействует со специализированными молекулами, называемыми рецепторами, на мембране соседнего нейрона. Глиальные клетки расположены поблизости от синаптической щели. Некоторые из них имеют наготове миниатюрные пылесосы, которые называются «транспортёрами» и удаляют транзмиттер из щели. Таким образом они

расчищают дорогу для следующего потенциала действия. При этом ничего не теряется – глиальные клетки обрабатывают транзмиттер и посылают его обратно в нервное окончание для дальнейшего использования. Вместе с тем, очистка синапса от нейротрансмиттеров происходит не только благодаря работе глиальных клеток. Иногда нервные клетки напрямую закачивают транзмиттер обратно в нервную терминаль. В других случаях транзмиттер расщепляется специальными веществами в синаптической щели.

Передатчики, которые открывают ионные каналы

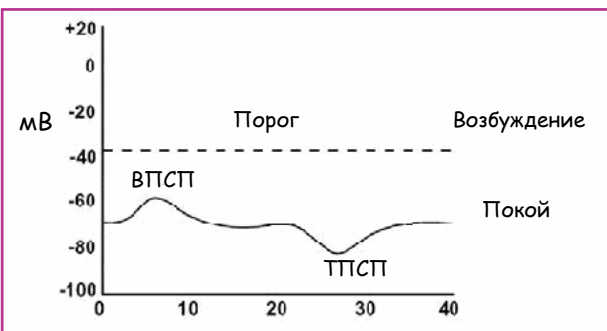
Взаимодействие нейротрансмиттера со своим рецептором похоже на ключ и замок. Присоединение транзмиттера (ключ) к рецептору (замок) чаще всего вызывает открытие ионного канала: такие рецепторы называются ионотропными (см. Рисунок). Если ионный канал проницаем для катионов (Na^{+} или Ca^{++}), то входящий ток вызывает возбуждение. Это приводит к скачку мембранного потенциала, называемому «возбуждающий постсинаптический потенциал» (ВПСП). Обычно на одном нейроне имеется большое количество синапсов, и в какой-то момент времени некоторые из них активны, а другие – нет. Если сумма ВПСП достигает порога, необходимого для возбуждения, то возникает потенциал действия, который проводится по аксону до следующего нейрона, как рассказано в предыдущей главе.



Ионотропные рецепторы (слева) имеют канал, через который проходят ионы (такие как Na^{+} и K^{+}). Канал состоит из 5 субъединиц, выстроенных в круг. Метаботропные рецепторы (справа) не имеют канал, но они связаны с G-белком внутри клетки, что позволяет передавать сигналы.

Главный возбуждающий нейротрансмиттер в мозге – это **глутамат**. Для высокой точности работы нервной системы необходимо возбуждение одних нейронов при подавлении активности других. Это обеспечивается за счет **торможения**. В тормозных синапсах активация рецепторов ведет к открытию ионных каналов, обеспечивающих выход анионов, что приводит к изменению мембранного потенциала, называемому тормозным постсинаптическим потенциалом (ТПСП) (см. рисунок). Это препятствует деполяризации мембраны, а значит и возникновению потенциала действия в теле воспринимающего нейрона. Основными тормозными нейротрансмиттерами являются **гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)** и **глицин**.

Синаптическая передача является очень быстрым процессом: время, которое проходит от пресинаптического потенциала действия до возникновения ВПСП, очень мало – 1/1000 секунды. Для того, чтобы ВПСП оказал вклад в генерацию нового потенциала действия, различные нейроны должны доставлять глутамат до постсинаптической клетки в очень короткий временной промежуток; торможение осуществляется в таких же временных интервалах, для эффективного подавления этого процесса.



ВПСП представляет собой сдвиг мембранного потенциала от -70 мВ до значений, близких к нулю. ТПСП оказывает противоположный эффект.

Модулирующие посредники

Поиск возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров выявил наличие большого числа других химических веществ, выделяющихся нейронами. Многие из них влияют на нейрональные процессы путем взаимодействия с разнообразными белками в мембранах нейронов, называемых **метаботропными рецепторами**. Эти рецепторы не содержат ионных каналов, не локализованы в области синапсов, и, что наиболее важно, не ведут к генерации потенциала действия. Считается, что эти рецепторы настраивают и модулируют большое количество химических процессов, происходящих в нейронах, и поэтому их действие называется **нейромодуляцией**.

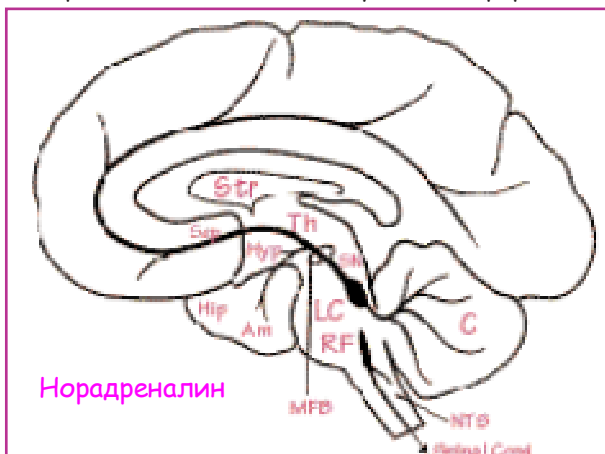
Метаботропные рецепторы обычно входят в состав сложных структур, связывающих наружную поверхность мембраны клетки с ферментами внутри клетки, влияющими на клеточный метаболизм. Когда нейротрансмиттер распознается и связывается с метаботропным рецептором, происходит совместная активация G-белков и других мембраносвязанных ферментов. Связывание трансммиттера с метаботропным распознающим сайтом можно сравнить с ключом зажигания. Оно не открывает дверь для ионов в мембране, как делают ионотропные рецепторы, но вместо этого запускают действие внутриклеточных

вторичных посредников, вызывающих последовательность биохимических реакций (см. рисунок). Затем метаболический двигатель нейрона «наращивает число оборотов» и начинает активно действовать. Эффекты нейромодуляции включают изменения ионных каналов, рецепторов, транспортеров, и даже экспрессии генов. Эти изменения начинаются медленнее и длятся дольше, чем таковые для возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров, и их эффекты распространяются за пределы синапса. Даже не вызывая потенциалы действия, они оказывают сильное влияние на передачу импульсов в нейронных сетях.

Идентификация посредников

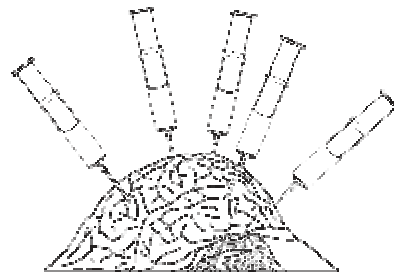
К большому числу трансммиттеров, действующих на G-белок-связанные рецепторы, относятся ацетилхолин, дофамин, норадреналин. Нейроны, которые выделяют эти трансммиттеры, не только оказывают разнообразные эффекты на клетки, но и обладают особой анатомической организацией, поскольку их очень мало, но их аксоны имеют обширные проекции в мозге. (см. Рисунок). В человеческом мозге всего 1600 норадренергических нейронов, но они посылают аксоны во все части головного и спинного мозга. Эти нейромодулирующие трансммиттеры не передают конкретную чувствительную информацию, однако они настраивают различные нейронные центры для улучшения их работы.

Норадреналин выделяется в ответ на различные виды новых стимулов, стресса и помогает организовать сложный ответ организма на эти сигналы. Многие нейронные сети должны «знать», что организм находится в состоянии стресса. Дофамин за счет влияния на мозговые центры, связанные с положительными эмоциями, делает определенные ситуации поощрением для животного (см. Главу 4). Ацетилхолин действует как на ионотропные, так и на метаботропные рецепторы. Это первый открытый нейротрансмиттер, который при помощи ионных механизмов обеспечивает передачу возбуждения в нервно-мышечном соединении. Он также работает и в качестве нейромодулятора. Например, когда Вы хотите сфокусировать свое внимание на чем-либо, ацетилхолин настраивает нейроны для восприятия только соответствующей информации.



Норадренергические нейроны расположены в голубом пятне (LC). Аксоны этих клеток проецируются в промежуточный мозг (напримир, гипоталамусе (Hyp)), мозжечке (C) и коре большого мозга.

Наркотики и мозг



У многих людей постоянно возникает желание изменить состояние своего сознания при помощи наркотиков. Они используют стимулирующие вещества, которые помогают не спать и танцевать всю ночь. Другие используют седативные вещества, которые успокаивают их нервы. Или даже вещества, которые позволяют им переживать новые формы сознания и забывать о проблемах повседневной жизни. Все эти вещества по-разному взаимодействуют с нейротрансмиттерами и другими системами химических посредников в мозге. Во многих случаях эти вещества – наркотики – уничтожают естественные системы мозга, обеспечивающие удовольствие и удовлетворение – психологические процессы, важные для питания, питья, секса и даже обучения и памяти.

Путь к привыканию и зависимости

Лекарства, которые действуют на мозг или кровоснабжение мозга, могут быть бесценны – как те, которые снимают боль. Использование лекарств для развлечения может иметь различную цель, однако проблема заключается в том, что это может привести к злоупотреблению. Используя их может, причем очень легко, стать **зависимым** или даже **привыкшим**. Он или она начинает страдать от очень неприятных физических и психологических симптомов «отмены» при прекращении приема наркотика. Это состояние зависимости приводит к тому, что использовавший требует наркотик, даже если это вредит работе, здоровью и семейным отношениям. В крайних случаях человек, употреблявший наркотик, готов пойти на преступление, чтобы заработать на очередную «дозу».

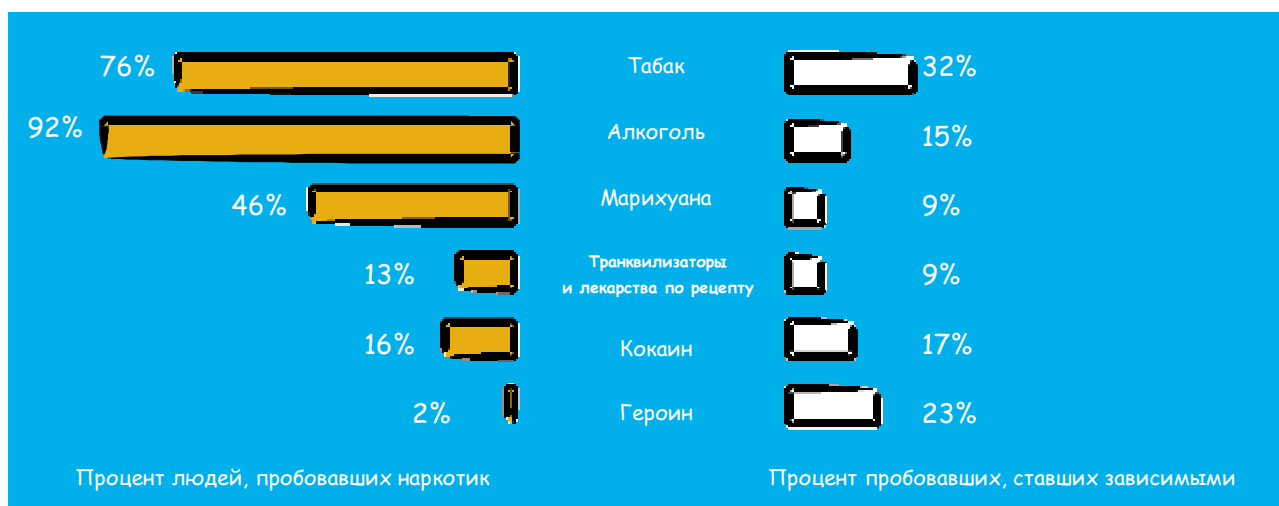
К счастью, не все, кто употребляли наркотики, становятся зависимыми. Наркотики различаются по своей способности делать людей зависимыми – варьируя от высокого риска в случае кокаина, героина и никотина до низкого риска в случае алкоголя, каннабиса, экстази и амфетаминов. Во

время развития наркотической зависимости тело и мозг медленно адаптируются к повторяющемуся присутствию вещества, однако, до сих пор неизвестно, какие конкретные изменения происходят в мозге. Хотя первичные места действия героина, амфетаминов, никотина, кокаина и каннабиса отличаются, общим для них является способность усиливать выделение нейротрансмиттера дофамина в определенных участках мозга. Хотя этот процесс не совсем похож на запуск механизма «удовольствия», считается, что вызванное наркотиками освобождение дофамина может быть важным общим конечным путем «удовольствия» в мозге. Это представляет собой сигнал, который побуждает человека продолжать употреблять наркотик.

Отдельные наркотики – как они действуют и риск, связанный с их употреблением.

Алкоголь

Алкоголь влияет на нейротрансмиттерные системы мозга, подавляя передачу возбуждения и усиливая торможение нейрональной активности. Действие алкоголя включает в себя несколько стадий, от расслабления и веселости после одной рюмки, до сонливости и потери сознания. Поэтому существует столь строгий закон относительно алкоголя и вождения, поддерживаемый обществом. Некоторые люди, выпив, становятся очень агрессивными и жестокими. Один из десяти регулярно пьющих людей приобретает алкогольную зависимость. Длительное употребление алкоголя повреждает организм, особенно печень, а также может вызвать постоянное повреждение мозга. Беременные женщины, которые пьют, имеют повышенную вероятность рождения ребенка с поврежденным мозгом и низким IQ. Более 30,000 людей ежегодно умирают от связанных с алкоголем заболеваний в Англии.





"Череп с зажженной сигаретой", Винсент Ван Гог, 1885.

Никотин

Никотин является активным компонентом табака. Никотин действует на мозговые рецепторы, которые в норме распознают ацетилхолин, что способствует активации естественных оповестительных систем в мозге. Поэтому неудивительно, когда курильщики говорят, что сигареты помогают им сконцентрироваться и оказывают успокоительный эффект. Проблема заключается в том, что к никотину очень легко привыкнуть, и многие закоренелые курильщики продолжают курить только для того, чтобы избежать неприятных симптомов отмены, связанных с прекращением курения. Хотя курение не оказывает вреда мозгу, табакокурение чрезвычайно опасно для легких – длительное употребление может привести к раку легких, а также другим заболеваниям легких и сердца. Более 100,000 людей в Англии ежегодно умирают от связанных с курением заболеваний.

Каннабис

Каннабис действует на важную естественную систему мозга, в которой задействованы нейротрансмиттеры, очень похожие на каннабис. Эта система контролирует мышцы и регулирует болевую чувствительность. При разумном использовании каннабис может быть очень полезным лекарством в медицине. Каннабис является опьяняющим веществом, вызывающим сонноподобное состояние, при котором несколько изменяется восприятие звуков, цветов и времени. Не известно ни одного случая смерти от передозировки, хотя некоторые люди испытывают неприятные панические приступы после приема больших доз. Половина населения Англии в возрасте до 30 лет хоть раз в жизни пробовала каннабис. Некоторые люди считают, что он должен быть легализован, что приведет к исчезновению связи между поставкой данного вещества и других гораздо более опасных наркотиков. К сожалению, как и для никотина, наиболее эффективным путем введения данного наркотика в организм является курение. Дым каннабиса содержит сходную с сигаретами смесь ядов (и часто курится вместе с табаком). У курильщиков каннабиса увеличивается склонность к развитию легочных заболеваний, а также повышается риск развития рака легких, хотя это еще не доказано. Примерно один из десяти использовавших становится зависимым,

о чем продавцы наркотика прекрасно знают. Повторяющееся интенсивное использование несовместимо с навыками вождения и интеллектуальными видами работы. В экспериментах было показано, что люди под действием каннабиса не способны выполнять сложные умственные задания. Хотя и не доказано, есть некоторые свидетельства того, что интенсивное использование каннабиса молодыми людьми может вызвать развитие психиатрического заболевания шизофрении (см. стр.51) у чувствительных личностей.

Амфетамины

Амфетамины – это созданные человеком лекарственные вещества, к которым относятся «Декседрин», «Скорость», а также производное метамфетамина «Экстази». Эти наркотики вызывают освобождение двух естественных нейротрансмиттеров в мозге. Один из них – дофамин, который, вероятно, обеспечивает сильные возбуждающие и приносящие удовольствие эффекты амфетаминов. Другой – серотонин, который обеспечивает чувство благополучия и сонноподобное состояние, включая галлюцинации. Декседрин и Скорость вызывают преимущественно выделение дофамина, а экстази – серотонина. Еще более мощный галлюциноген d-ЛСД также действует на серотонинергические механизмы мозга. Амфетамины являются сильными психостимуляторами и могут быть опасными – особенно при передозировке. Эксперименты на животных показали, что Экстази вызывает длительное, возможно постоянное снижение количества серотонинергических клеток. Это может быть причиной «блюза среди недели», которым страдают люди, употребляющие Экстази по выходным. Каждый год огромное количество молодых людей умирает от приема этого наркотика. После приема Декседрина и Скорости могут развиться пугающие шизофрено-подобные психозы. Вас может привлечь мысль о том, что Скорость поможет Вам сдать экзамен – но это не так. Не поможет.

Героин

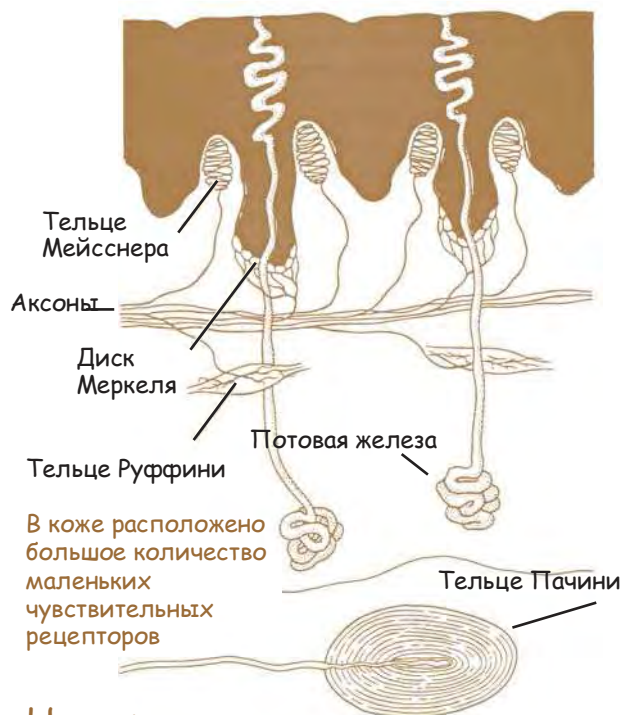
Героин – это созданное человеком химическое производное растительного продукта морфия. Как и каннабис, героин разрушает систему мозга, которая использует естественные нейротрансмиттеры под названием «эндорфины». Они важны для регуляции боли, и лекарства, которые могут повторять их действие, очень ценны для медицины. Немедленно после инъекции или курения героина возникает приятное чувство – возможно, благодаря эффекту эндорфинов на механизмы вознаграждения. Привыкание к героину развивается очень легко, и когда развивается зависимость, приятные ощущения быстро исчезают и заменяются постоянной тягой к следующей дозе. Это очень опасный наркотик, который убивает даже при незначительной передозировке (он подавляет дыхательные рефлексы). Героин разрушил жизни многих людей.

Кокаин

Кокаин – это другое вещество растительного происхождения, которое вызывает очень приятные ощущения, а также оказывает психостимулирующее действие. Как и амфетамины, кокаин увеличивает количество дофамина и серотонина в мозге. Однако, как и героин, кокаин очень опасен. При употреблении героина, особенно курительной формы под названием «крэк», люди быстро становятся агрессивными и склонными к насилию, а также есть опасный для жизни риск передозировки. Склонность к зависимости высока, и ради покупки героина многие использующие идут на преступления.

Осязание и боль

Осязание бывает разным – при рукопожатии, поцелуе, крещении. Оно обеспечивает наш первый контакт с миром. Множество рецепторов нашего тела настроены на восприятие различных аспектов соматосенсорного мира – прикосновения, температуры, положения тела, а также некоторых других для чувства боли. Сила дискриминации варьирует в различных участках тела, будучи наивысшей в таких местах, как кончики пальцев. Активное исследование окружающей среды имеет важное значение, особенно учитывая связь с двигательной системой. Боль призвана информировать и предупреждать о повреждениях тела. Она имеет сильный эмоциональный эффект, и значительно контролируется телом и мозгом.



Начинается в коже

В дермальном слое кожи, под поверхностью, находится большое количество маленьких рецепторов. Названные в честь ученых, впервые идентифицировавших их под микроскопом, тельца Пачини и Мейсснера, диски Меркеля и окончания Рuffини чувствительны к различным аспектам осязания. Все эти рецепторы имеют ионные каналы, которые открываются в ответ на механическую деформацию, запускают потенциалы действия, которые можно зарегистрировать в эксперименте при помощи тонких электродов. Некоторые удивительные эксперименты были сделаны несколько лет назад учеными на самих себе, путем введения электродов в свою кожу для записи сигналов от одиночных чувствительных волокон. Благодаря этим, а также сходным опытам над анестезированными животными, мы теперь знаем, что первые два вида рецепторов

адаптируются быстро и отвечают в основном на быстроизменяющиеся надавливания (чувство **вибрации** и **дрожания**), диски Меркеля отвечают на продолжительное давление на кожу (чувство давления), тогда как окончания Рuffини отвечают на медленно изменяющиеся надавливания. Важным понятием, связанным с соматосенсорными рецепторами, является **рецептивное поле**. Это область кожи, за которую отвечает один индивидуальный рецептор. Тельца Пачини имеют гораздо большее рецептивное поле, чем тельца Мейсснера. Вместе, эти и другие рецепторы охватывают всю поверхность тела. После распознавания стимула, они шлют импульсы по чувствительным волокнам, которые через задние корешки входят в спинной мозг. Аксоны, идущие от рецепторов прикосновения, представляют собой толстые миелинизированные волокна, которые передают информацию с периферии к коре мозга очень быстро. Холод, тепло и боль распознаются тонкими аксонами со «**свободными**» нервными окончаниями, имеющими меньшую скорость проведения. Температурным рецепторам также свойственна **адаптация**. (смотрите «Экспериментальный Блок»). В продолговатом мозге и таламусе, до проецирования в первичную чувствительную область – **соматосенсорную кору** – происходит перекрест чувствительных путей. Нервы пересекают срединную линию таким образом, что правая сторона тела представлена в левом полушарии, а левая сторона – в правом.



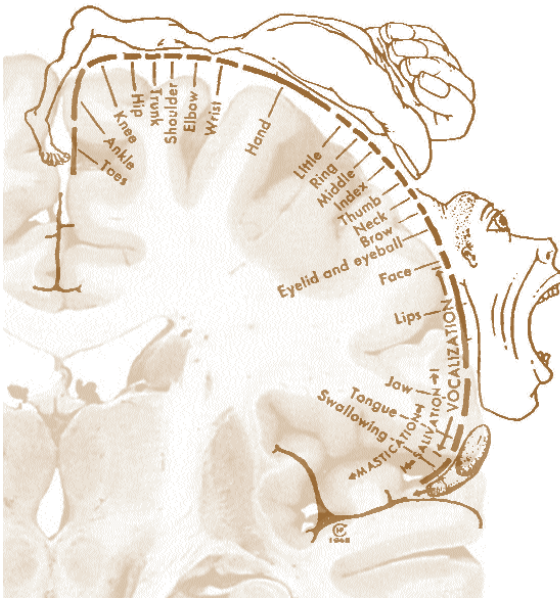
Эксперимент по температурной адаптации

Эксперимент очень прост. Вам потребуется металлический стержень около метра длиной и два ведра воды. Одно ведро должно быть наполнено довольно горячей водой, а другое – очень холодной. Поместите левую руку в одно ведро, а правую в другое, и держите там не меньше минуты. Затем выньте руки наружу, очень быстро вытрите их и схватите металлический стержень. Вы почувствуете, что разные концы стержня имеют разную температуру. Почему?

Чувствительный вход с тела систематически «картирован» в соматосенсорной коре и формирует представление поверхности тела. Некоторые части тела, такие как кончики пальцев и рот, имеют высокую плотность рецепторов, и, соответственно, большее число чувствительных нервов. Другие области, такие как спина, имеют гораздо меньше рецепторов и нервов. Однако, в соматосенсорной коре плотность нейронов одинакова.

Следовательно, карта поверхности тела в коре сильно искажена. В связи с этим иногда используют термин «гомункулус», означающий странно перекошенного человечка, который получился бы, если бы количество чувствительных рецепторов было равномерно распределено на поверхности тела.

Вы можете проверить различия в чувствительности разных частей тела при помощи **дискриминационного теста**. Изогните скрепки в виде буквы "V" так, чтобы расстояние между кончиками у одной было 2-3 см, а у другой – гораздо меньше. Затем, завязав глаза, попросите друга прикоснуться кончиками скрепки различных частей Вашего тела. Вы почувствуете два кончика или один? Иногда вы чувствуете один кончик, хотя на самом деле их два? Почему?



«Гомункулус». Представлен рисунок человечка, нарисованного на поверхности соматосенсорной коры пропорционально количеству рецепторов, относящихся к той или другой части тела. Они имеют искаженную форму.

Удивительная сила различения

Способность ощущать тонкие детали значительно варьирует в различных частях тела, и наиболее сильно развита в кончиках пальцев и губах. Кожа чувствительна настолько, что позволяет ощутить точку высотой менее чем на одну сотую миллиметра – поэтому слепые могут читать шрифт Брайля. Существует направление в нейронауке, занимающееся изучением того, как различные типы рецепторов участвуют в выполнении различных процессов, например, различения текстур поверхности или определения формы предмета.

Осязание – не просто пассивное чувство, отражающее то, что мы получаем. Оно участвует также и в активном контроле движения. Нейроны двигательной коры, контролирующие мышцы пальцев, получают чувствительные входы от рецепторов кончиков пальцев. Как можно лучше узнать, что предмет выскальзывает из рук, если не путем быстрой связи между чувствительной и двигательной системами? Перекрест между чувствительной и двигательной системами начинается в спинном мозге,

включая проприоцептивную обратную связь с мотонейронами, а затем продолжается на всех уровнях соматосенсорной системы. Первичные сенсорная и моторная зоны находятся в непосредственной близости друг от друга в мозге.

Активное изучение очень важно для осязания. Представьте, что Вам необходимо различить несколько поверхностей, например, разные виды ткани или наждачной бумаги. Какое действие, по вашему, поможет лучше это сделать?

- Прикладывать Ваши пальцы к образцам?
- Ощупать образцы целиком?
- Сделать «машинный прогон» образцов через Ваши пальцы?

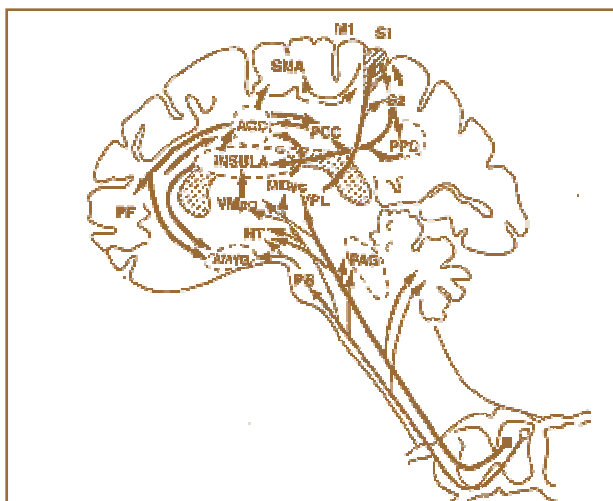
Исход таких поведенческих экспериментов приведет к вопросу о том, где в мозге обрабатывается чувствительная информация. Функциональное исследование мозга свидетельствует о том, что идентификация поверхностей объектов путем осязания требует активации различных областей коры. Показав, что карта тела в соматосенсорной зоне изменяется с опытом, визуализация мозга начинает давать понимание о пластичности коры. Например, слепые читатели брайлевской печати обладают увеличенным корковым представительством указательного пальца, используемого в чтении, а те, кто играют на струнных инструментах, имеют увеличенное корковое представительство пальцев левой руки.

Боль

Отделяемая от осязания как другое кожное чувство, боль действительно является системой с совершенно другими функциями и другой анатомической организацией. Основными характеристиками боли является то, что она неприятна, значительно варьирует у разных людей, и информация, передаваемая болевými рецепторами, мало говорит о природе стимула (боль от ссадины и от крапивы мало отличается). Древние греки считали боль эмоцией, но не чувством.

Запись от одиночных чувствительных волокон дает информацию об ответах на стимулы, вызывающие или просто угрожающие повреждением тканей – интенсивные механические стимулы (как щипок), сильный нагрев, различные химические стимулы. Но эти эксперименты ничего не говорят конкретно о субъективном опыте.

Молекулярно-биологические технологии позволили установить структуру и свойства ноцицепторов. Они включают рецепторы, которые отвечают на температуру выше 46°C, на кислотность тканей, и, сюрприз! – на активный компонент «чилийского» перца. Гены рецепторов, отвечающих на интенсивную механическую стимуляцию, еще не идентифицированы, но скоро будут. Два класса периферических афферентных нервов передают болевые стимулы: относительно быстрые миелинизированные **волокна типа Аδ** и очень тонкие, медленные немиелинизированные **волокна типа С**. Оба типа нервов входят в спинной мозг, где образуют синапс с набором нейронов, проецирующихся в кору мозга. Они идут по параллельным восходящим путям, одни из которых обеспечивают локализацию боли (аналогично осязательным путям), другие отвечают за эмоциональный аспект боли.



Восходящие болевые пути – из спинного мозга в несколько областей ствола мозга, а также в кору, включая АСС (передняя поясная извилина) и островковую извилину

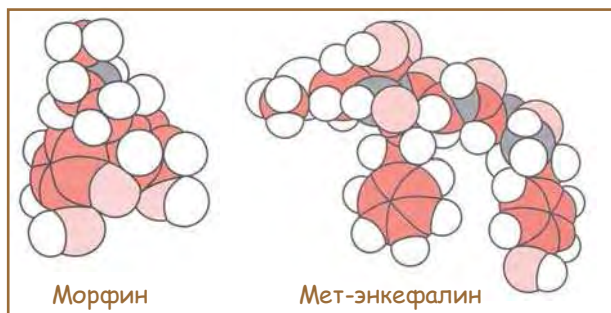
Этот второй путь проецируется не в соматосенсорную кору, а в другие области, такие как **передняя поясная** и **островковая** извилины. В визуализационных экспериментах с применением гипноза можно отделить чисто болевую чувствительность от неприятного чувства боли.

Люди погружали руки в горячую до боли воду и подвергались гипнотическому внушению усиления или ослабления интенсивности боли или ее неприятности. С использованием позитронно-эмиссионной томографии было показано, что при изменении интенсивности испытываемой боли наблюдалась активация соматосенсорной коры, тогда как влияние на неприятность боли сопровождалось активацией передней поясной извилины.

Жизнь без боли?

Учитывая наше желание избежать боли, например, на приеме у стоматолога, можно подумать, что жизнь без боли гораздо лучше. Это не так. Одна из ключевых функций боли – дать нам возможность избежать ситуации, вызывающей боль. Потенциалы действия болевых нервов, входящих в спинной мозг, запускают автоматические защитные рефлексы, такие как рефлекс отдергивания. Они также обеспечивают очень важную информацией, позволяющей избежать опасных и угрожающих ситуаций.

Другая ключевая функция боли – подавление активности. Отдых способствует заживлению поврежденной ткани. Конечно, в некоторых ситуациях очень важно, чтобы активность и реакция избегания не были подавлены. Чтобы справиться с такими ситуациями, существуют физиологические механизмы, позволяющие подавить или усилить боль. Первым из таких модулирующих механизмов было открыто выделение **эндогенных анальгетиков**. В условиях возможных ранений, например, у солдат на поле боя, чувство боли снижено до удивительного уровня, предположительно, за счет выделения этих веществ. Эксперименты на животных показали, что электрическая стимуляция некоторых областей мозга, таких как водопроводное серое вещество, вызывает выраженный повышение болевого порога. Этот эффект обеспечивается нисходящими путями из среднего мозга в спинной.



В нем участвует ряд химических передатчиков, включающий эндогенные опиоиды, такие, как мет-энкефалин. Обезболивающее средство морфин действует на те же рецепторы, что и эндогенные опиоиды.

Противоположный феномен, сопровождающийся усилением боли, называется гиперальгией. Он связан со снижением болевого порога, увеличением интенсивности боли, а иногда и расширением области болевых ощущений и даже болью в отсутствии болевых стимулов. Это может быть важной клинической проблемой. Гиперальгезия связана с сенситизацией периферических рецепторов, а также сложными феноменами на разных уровнях восходящих болевых путей. Сюда входит взаимодействие химически вызванных возбуждения и торможения. Гиперальгезия наблюдается при хронических болевых состояниях, приводящих к усилению возбуждения и снижению торможения. Во многом это связано с изменениями реактивности нейронов, обрабатывающих чувствительную информацию. Важные изменения наблюдаются в рецепторных молекулах, опосредующих действие соответствующих нейромедиаторов. Несмотря на значительный прогресс в нашем понимании клеточных механизмов гиперальгезии, клиническое лечение хронической боли до сих пор неадекватно.

Передовые исследования



Традиционная китайская медицина использует процедуру под названием «акупунктура» для снижения боли. Она проводится путем введения тонких игл в кожу в определенных точках тела, расположенных на «меридианах». Затем целитель крутит и колеблет иглы. Это действительно снимает боль, однако до недавнего времени никто точно не знал, почему.

40 лет назад, исследовательская лаборатория из Китая обнаружила, как это происходит. Их исследования показали, что электрическая стимуляция одной частоты вибрации запускает выделение эндогенных опиоидов под названием эндорфины, таких как мет-энкефалин, тогда как стимуляция с другой частотой активирует систему, чувствительную к динорфинам. Эта работа привела к разработке недорогого электрического акупунктурного прибора (слева), который может быть использован для снятия боли вместо лекарств. Пара электродов накладывается на точки «Хеку» на руке (справа), другая – на место боли.

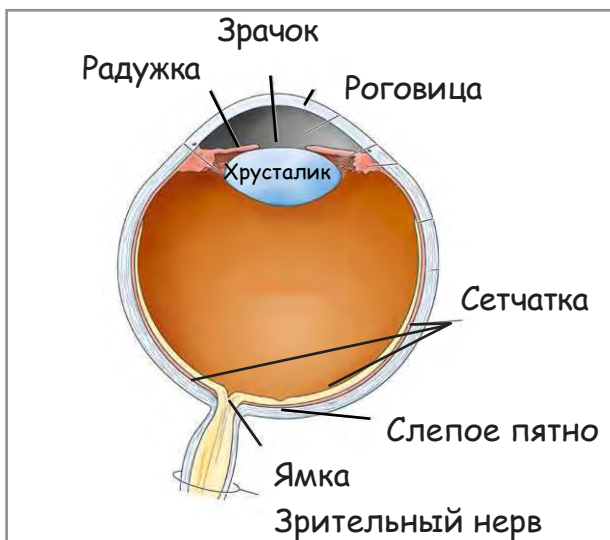
Зрение



Зрение играет важнейшую роль в жизни людей, постоянно использующих глаза для принятия решений о мире. Имея впередсмотрящие глаза, как и другие приматы, мы используем глаза, чтобы чувствовать те многие аспекты окружающей среды, которые отдалены от тела. Свет является видом электромагнитной энергии, который входит в глаза и действует на фоторецепторы сетчатки. Это приводит к генерации нервных импульсов и их дальнейшей передаче по проводящим путям и сетям в зрительный мозг. Отдельные пути в среднем мозге и коре мозга обеспечивают различные зрительные функции – детекцию и представление движения, форму, цвет и другие отличительные признаки зрительного мира. Некоторые из них, но не все, доступны сознанию. Коровые нейроны, расположенные в большом количестве различных зрительных областей, специализированы для осуществления различных видов зрительных решений.

Свет и глаз

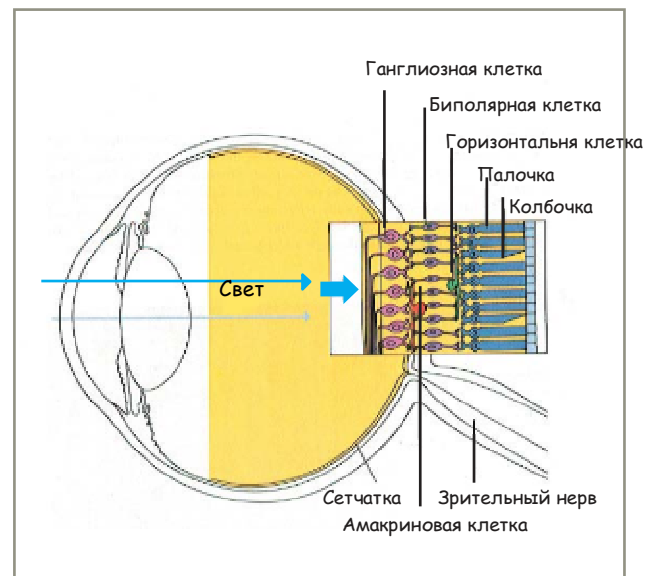
Свет попадает в **глаз** через зрачок, затем фокусируется **роговицей** и **хрусталиком** на **сетчатке** в задней части глаза. Зрачок окружен пигментированной радужной оболочкой, которая может увеличиваться и сжиматься, делая зрачок больше или меньше, в зависимости от уровня освещенности. Можно предположить, что глаз работает как камера, создающая «рисунок» мира, однако это не так. Во-первых, это не стабильный рисунок, потому что глаза постоянно двигаются. Во-вторых, если изображение от сетчатки



Человеческий глаз. Свет, входящий в глаз, фокусируется хрусталиком на сетчатке, расположенной в задней части глаза. Ее рецепторы обнаруживают энергию и путем трансдукции запускают потенциалы действия, передающиеся по зрительному нерву.

отправляется в мозг, то для того, чтобы увидеть изображение, полученное в мозге, нужен еще кто-то – внутри мозга. Чтобы избежать бесконечное возвращение, ничего практически не объясняя по дороге, мы поговорим о действительно большой проблеме, которую решает зрительный мозг – как он использует кодированные сообщения от глаз для интерпретации и принятия решения о зрительном мире?

125 миллионов **фоторецепторов**, расположенных на поверхности сетчатки, отвечают на свет генерацией маленьких электрических потенциалов. Эти сигналы, пройдя через синапсы и клетки в сетчатке, в итоге активируют ганглиозные клетки сетчатки, аксоны которых вместе образуют зрительный нерв. Они входят в мозг и передают потенциалы действия различным зрительным областям с разными функциями.



Сетчатка. Свет проходит через волокна зрительного нерва и сеть клеток (биполярные клетки и др.) к палочкам и колбочкам в задней части сетчатки.

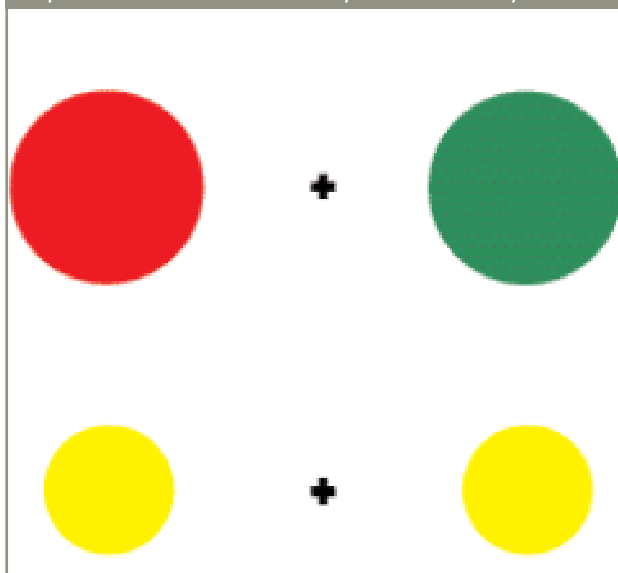
Ранние шаги обработки зрительной информации хорошо изучены. Наиболее многочисленные фоторецепторы – палочки – примерно в 1000 раз более чувствительны к свету, чем другой вид – колбочки. Можно сказать, что ночью мы видим при помощи палочек, а днем – при помощи колбочек. Существует три типа колбочек, чувствительных к разным длинам световых волн. Упрощенно можно сказать, что колбочки создают цветное зрение – они необходимы для него. Избыточная экспозиция одним из цветов приводит к адаптации пигментов в колбочках, что вызывает кратковременное уменьшение вклада этого цвета в наше восприятие (см. Экспериментальный Блок).

За последние 25 лет были сделаны выдающиеся открытия в области фототрансдукции (трансформация света в электрические сигналы палочек и колбочек), генетических основ цветовой слепоты в результате отсутствия определенных зрительных пигментов, функций клеток сетчатки и наличия двух различных видов ганглиозных клеток. Около 90% этих клеток – очень маленькие, тогда как другие 5% – большие, М-типа или магноцеллюлярные. Мы расскажем позднее а патологиях М-клеток, лежащих в основе некоторых видов дислексии (Глава 9)



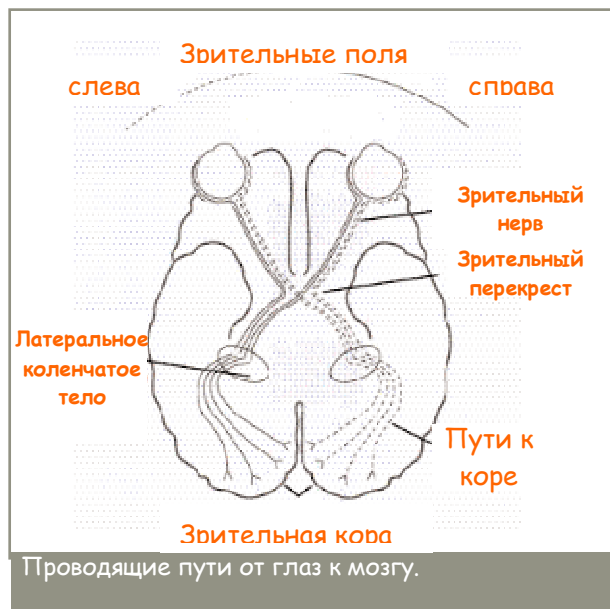
Эксперимент по цветовой адаптации

Сфокусируйте взгляд на крестике (+) между двумя большими кругами на 30 секунд. Теперь переместите свой взгляд на нижний крестик. Два «желтых» круга кажутся разноцветными. Как Вы думаете, почему?

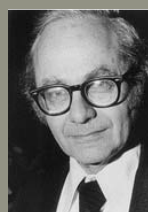


Следующие шаги обработки зрительной информации

Зрительный нерв каждого глаза проецируется в мозг. Волокна каждого нерва встречаются в структуре под названием «зрительный перекрест»: половина из них переходят на другую сторону, где они присоединяются к неперекрещивающейся половине другого зрительного нерва. Вместе эти пучки волокон формируют **зрительные тракты**, содержащие волокна от обоих глаз, которые проецируются (через синаптический контакт в латеральном колленчатом теле) в кору мозга. Именно здесь создается внутреннее представление о зрительном пространстве. Как и осязание (предыдущая Глава), левая половина зрительного мира находится в правом полушарии, а правая половина – в левом. Поскольку корковое представительство имеет входы от каждого глаза, клетки зрительных областей в задней части мозга (**области V1, V2 и т.д.**) активируются в ответ на изображение в каждом глазе. Это называется бинокулярным зрением.



Зрительная кора состоит из областей, отвечающих за различные аспекты зрительного мира, такие как форма, цвет, движение, расстояние и др. Эти клетки формируют колонны. Важным понятием для участвующих в зрении клеток является **рецептивное поле** – участок сетчатки, на котором клетка отвечает на определенный вид изображения. В V1 зоне – на первом этапе корковой обработки – нейроны реагируют на линии или края определенной ориентации. Важным было открытие того, что все нейроны в одной колонке активируются в ответ на линии и края одинаковой ориентации, а соседние колонки активируются слегка отличающимися ориентациями – и так по всей поверхности V1. Это значит, что корковые зрительные поля имеют внутреннюю организацию для распознавания мира, однако эта организация может изменяться. Степень того, насколько клетка может активироваться левым или правым глазом, изменяется с опытом. Как и все сенсорные системы, зрительная кора обладает **пластичностью**.



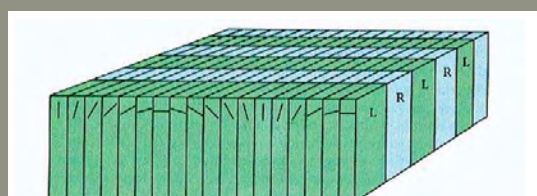
Дэвид Хубель



Торстен Вайзель



Электрическая запись от клеток зрительной коры (слева), сделанная Дэвидом Хубелем и Торстеном Вайзелем (сверху), выявила некоторые удивительные свойства. К ним относятся ориентационная избирательность, красивая колончатая организация таких клеток (снизу) и пластичность системы. Эти исследования были отмечены Нобелевской премией.



Передовые исследования

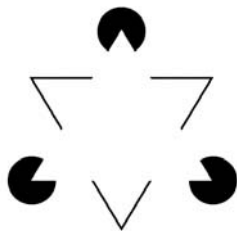
Можете ли Вы видеть, если Вы слепы? Конечно, нет. Хотя, открытие многочисленных зрительных областей в мозге показали, что некоторые зрительные способности появляются без сознательного понимания. Люди с длительными повреждениями первичной зрительной коры (V1) утверждали, что не видят некоторые вещи, однако когда их попросили дотянуться до них, делали это с удивительной точностью. Этот странный феномен - «слепое зрение» - может быть обусловлен наличием параллельных соединений глаз с другими частями коры.

Не замечать вещи, которые видишь - каждодневный феномен и для нормальных людей. Во время разговора с пассажиром при вождении Ваше внимание может быть направлено целиком на разговор, но Вы по-прежнему хорошо ведете машину, останавливаетесь на светофорах и объезжаете препятствия. Эта отражает своего рода функциональное «слепое зрение»

Запутанная схема зрительной коры - одна из больших проблем нейробиологии. Нейроны упорядочены в шести корковых слоях и связаны в очень точные локальные сети, которые мы только теперь начинаем понимать. Некоторые их контакты являются возбуждающими, а некоторые - тормозными. Ряд ученых считает, что имеется **каноническая корковая микросхема** - подобно чипам в компьютере. Не все согласны с этим. Схемы различных зрительных зон обладают большим сходством между собой, однако в них могут быть тонкие различия, заключающиеся в разных способах интерпретации аспектов зрительного мира. Изучение зрительных иллюзий дало нам способность проникнуть в суть процессов, происходящих на различных уровнях зрительного анализа.



Плитки на этой известной стене в Бристоле (слева) на самом деле прямоугольные, но это не выглядит так. Расположение плиток создает иллюзию, вызванную сложными возбуждающими и тормозными взаимодействиями между нейронами, обрабатывающими линии и края. Треугольник «Каниза» (справа) в действительности не существует, однако мы его видим! Наша зрительная система «решает», что белый треугольник располагается сверху от других объектов.



Решение и нерешительность

Ключевая функция коры мозга - способность действовать на основе чувствительной информации, полученной из многочисленных источников. Принятие решения - критическая часть этой способности. Это обдумывание, основанное на знании, или «когнитивная» часть процесса. Должна быть взвешена доступная сенсорная информация, а затем сделан лучший для данного момента времени выбор (действовать или воздержаться от действия). Некоторые решения сложны и требуют длительного обдумывания, тогда как другие

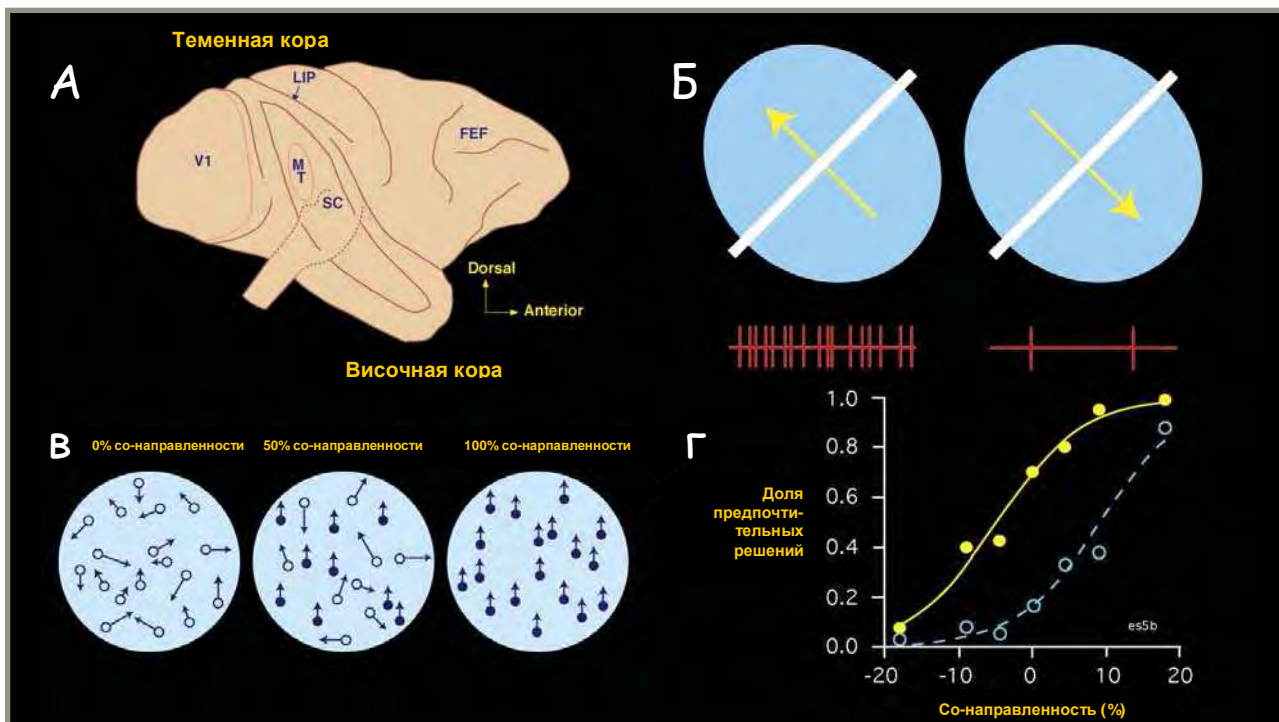


Только черно-белые точки? Сначала сложно выделить границы или поверхности изображения. Но как только Вы узнаете, что это собака-далматинец, изображение появляется. Зрительный мозг использует внутреннее знание, чтобы

просты и совершаются автоматически. Даже для самых простых решений необходимо взаимодействие между сенсорным входом и существующим знанием. Один из способов попробовать понять нервную основу принятия решения - попросить человека заняться его нормальной ежедневной деятельностью и регистрировать при этом активность его нейронов, выполняющих различные процессы. Представим, что мы имеем возможность записывать активность каждого из 10^{11} нейронов мозга с точностью до миллисекунд. В этом случае мы получим не только большое количество данных, но и огромную задачу по их обработке, а также еще большую проблему по интерпретации этих данных. Чтобы понять почему, подумайте на мгновение о причинах, побуждающих людей делать что-то. Человек, направляющийся к железнодорожной станции, может идти туда, чтобы сесть в поезд, чтобы встретить кого-либо с поезда, или заняться трейн-споттингом (хобби отслеживать поезда и записывать их номера). Без знания намерений человека очень сложно анализировать взаимосвязь между активностью мозга и поведением. Поэтому нейробиологи любят использовать поведенческие ситуации под строгим экспериментальным контролем. Для этого необходимо поставить определенную задачу, будучи уверенным, что человек после обширной практики хорошо выполняет задание, а затем проконтролировать его выполнение. Наилучший вариант - задание, которое является достаточно сложным, чтобы быть интересным, и в то же время достаточно простым, чтобы можно было проанализировать, что происходит. Пример - выполнение зрительного решения относительно появления стимулов (обычно не больше двух), требующего простого ответа (например, которое ярче или ярче?). Хотя такая задача проста, она включает полный цикл принятия решения. Сенсорная информация получена и проанализирована; сделано правильное или неправильное решение; в зависимости от правильности решения может быть получено вознаграждение. Такие исследования представляют собой своего рода «физику зрения».

Решения о движении и цвете

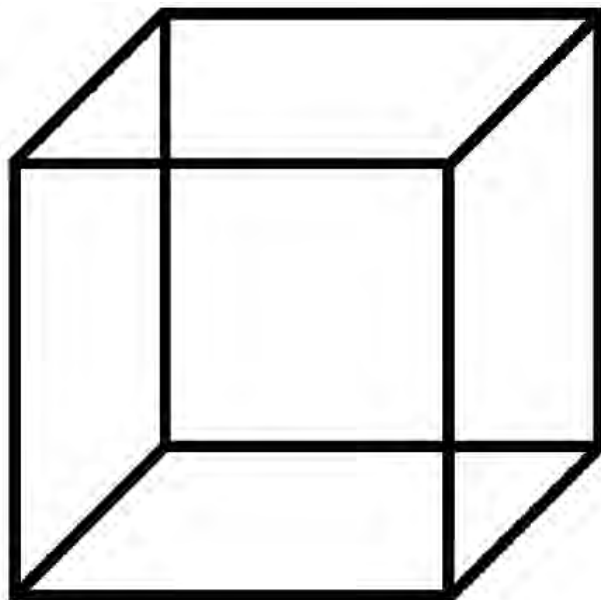
Большой интерес представляет вопрос о том, как нейроны участвуют в принятии решений о зрительном движении. Действительно ли объект перемещается, и в каком направлении, является критически важным суждением для людей и животных. Относительное движение указывает, что объект отличается от других близких объектов. Участки зрительного мозга, вовлеченные в обработку информации о движении, обнаруживаются в различных анатомических областях путем изучения соединений между разными участками мозга с использованием оптических методов, а также регистрации активности индивидуальных нейронов животных.



Чувствительность движения. А. Вид сбоку мозга обезьяны с первичной зрительной корой (V1) слева и областью MT (иногда называемой V5), в которой найдены нейроны, чувствительные к движению. Б. Чувствительный к движению нейрон, в котором часто возникают потенциалы действия (вертикальные красные линии) при движении в северо-западном направлении, и редко при противоположном движении. Различные столбцы ячеек в MT (V5) чувствительны к различным направлениям движения. В. Круглый телескоп, используемый в экспериментах на чувствительность движения, в котором точки перемещаются в случайных направлениях (со-направленность 0 %) или все в одном направлении (со-направленность 100 %). Г. Количество правильных ответов обезьяны о направлении движения точек возрастает с увеличением со-направленности (желтая линия). Электрическая микроstimуляция столбцов различных ориентаций сдвигает оценку направления (синяя линия).

Регистрировалась активность нейронов в одной из этих областей, MT или V5, пока они делали простое зрительное решение о направлении движения точек. Большинство точек двигалось случайно, однако небольшая часть двигалась одинаково в одном направлении - вверх, вниз, влево или вправо. Наблюдатель должен был оценить общее направление движения. Задание можно сделать простым, если большой процент точек движется постоянно в одном направлении, и можно сделать сложным, снизив часть точек, движущихся одинаково. Выяснилось, что активность клеток в V5 точно отражает силу сигнала движения. Нейроны отвечали селективно на определенные направления движения, систематично и четко увеличивая свою активность, когда процент точек, движущихся в их предпочитаемом направлении, возрастал.

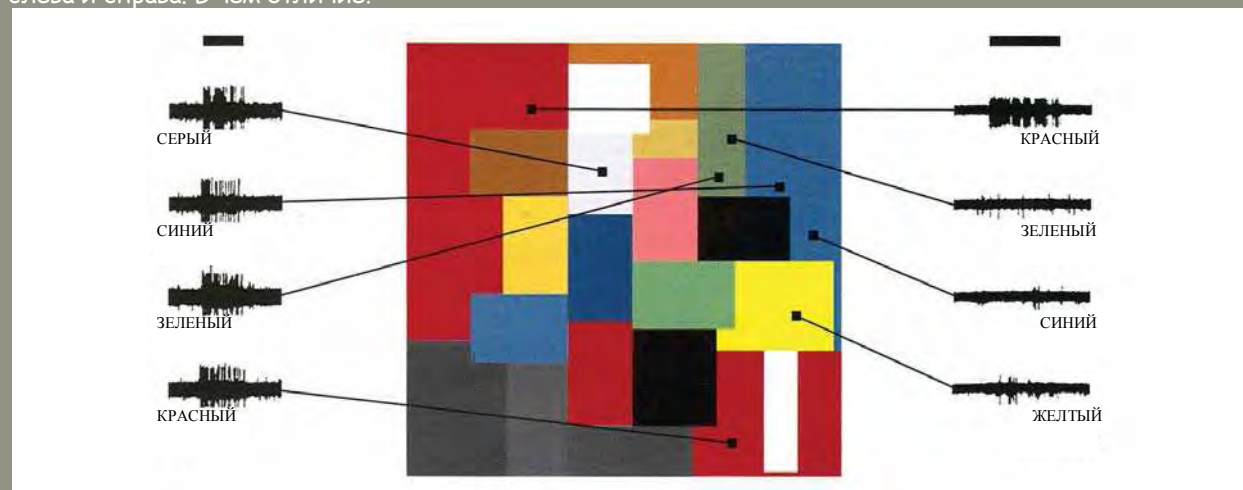
Удивительно, но некоторые индивидуальные нейроны выполняли детекцию движения точек так же хорошо, как обезьяна или человек выполняли поведенческое суждение. Микроstimуляция таких нейронов записывающим электродом может даже изменять суждение об относительном движении, делаемое обезьяной. Это удивительно, поскольку очень большое число нейронов чувствительно к зрительному движению, и можно было предполагать, что решение основано на активности многих нейронов, а не нескольких. Решения о цвете происходят сходным путем (смотрите Блок «Передовые исследования» выше).



Куб Некера воспринимается постоянно реверсирующимся. Изображение на сетчатке не меняется, но мы сначала видим, что верхний левый угол ближе к нам, а потом он отдаляется. Иногда этот куб даже видится как набор пересекающихся линий на плоской поверхности. Есть много видов реверсирующихся фигур, некоторые из них даже использовались для изучения нервных сигналов при совершении зрительным мозгом решений о том, какая конфигурация преобладает в какой-то момент времени.

Передовые исследования

Цветочувствительные клетки. Определенные нейроны по-разному активируются в ответ на разные длины световых волн. Некоторые лучше отвечают на длинные волны, другие – на короткие. Вы можете подумать, что этого достаточно для восприятия цвета, но это может быть не так. Сравните записи активности клеток слева и справа. В чем отличие?



Слева. Умный дизайн цветной мозаики, названный Мондрианом (в честь артиста Пета Мондриана). Она освещена различными комбинациями длинных, средних и коротких волн света таким образом, что панели в итоге отражают одинаковые смеси цветов, хотя мы всегда воспринимаем их как разные цвета из-за наличия окружающих участков. Клетки V1, показанные слева, активируются в некоторой степени во всех случаях. Они не «воспринимают» цвет, они просто отвечают на смесь идентичных длин волн, отраженную от каждого участка.

Справа. Истинные цветочувствительные клетки в V4 активируются на участок Мондриана, который мы видим как красный, и гораздо меньше на другие участки. Этот дифференцированный ответ наблюдается, даже если от каждого фрагмента отражаются одинаковые триплеты волновых энергий. Следовательно, V4 может быть областью мозга, которая позволяет нам воспринимать цвета, хотя многие нейробиологи считают, что участвует не только она.

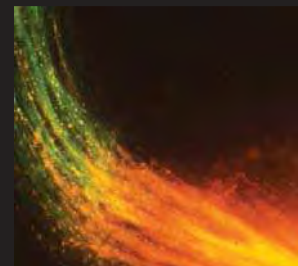
Вера в видимое

Область V5 делает больше, чем просто регистрирует движение зрительных стимулов, она регистрирует воспринимаемое движение. Если зрительные фокусы происходят так, что область точек воспринимается как двигающаяся в том или другом направлении благодаря движению окружающих точек, то есть иллюзии движения, то нейроны, соответствующие области иллюзии, будут активироваться различно на правонаправленное и левонаправленное воспринимаемое движение. Если движение совершенно случайное, нейроны, обычно отвечающие на движение вправо, активируются немного сильнее в опытах, где наблюдатель говорит, что сигнал случайного движения направлен вправо (и наоборот). Различие между нейрональными решениями «вправо» и «влево» отражает то, что наблюдатель судит о появлении движения, но не об абсолютной природе двигающегося стимула.

Другие примеры зрительного решения и нерешительности включают реакции на воспринимаемые цели, которые на самом деле неясны, такие как куб Некера (рисунок). При таком типе стимула наблюдатель находится в нерешительности, постоянно переходя от одной интерпретации к другой. Сходная конкуренция происходит, когда левый глаз видит набор вертикальных линий, а правый – набор горизонтальных линий. Результирующее восприятие называется **бинокулярной конкуренцией**, при этом наблюдатель сначала говорит, что доминируют вертикальные линии, потом горизонтальные, и потом снова вертикальные. Восприятие наблюдателем переключения между горизонтальным и вертикальным отражается нейронами различных областей зрительного мозга.

Наш зрительный мир – удивительное место. Свет, входящий в глаза, позволяет нам оценивать мир вокруг нас, от простейших объектов до произведений искусства, которые изумляют и занимают нас. Миллионы и миллионы нейронов участвуют и выполняют разные виды работ, от фоторецепторов сетчатки, отвечающих на пятнышко света, до нейронов области V5, решающих, движется ли зрительный мир. Все это, очевидно, без усилий происходит в мозге. Мы не до конца это понимаем, но нейробиологи проводят великие исследования.

Колин Блейкмор внес большой вклад в понимание развития зрительной системы. Ему принадлежат пионерские работы на клеточных культурах по изучению взаимодействия между различными частями проводящего пути в эмбриональном мозге (слева). Справа показаны аксоны (окрашены зеленым), растущие вниз от развивающейся коры, чтобы встретиться с другими волокнами (окрашены оранжевым), выполняющими «рукопожатие» перед тем, как расти вверх в кору.

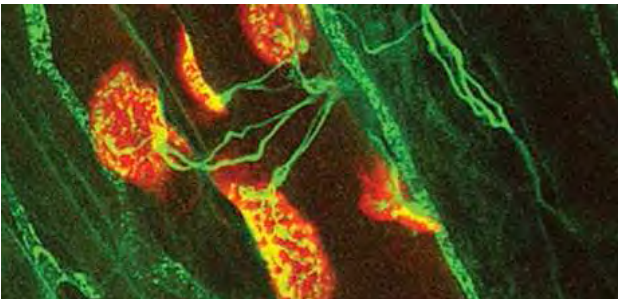


Движение

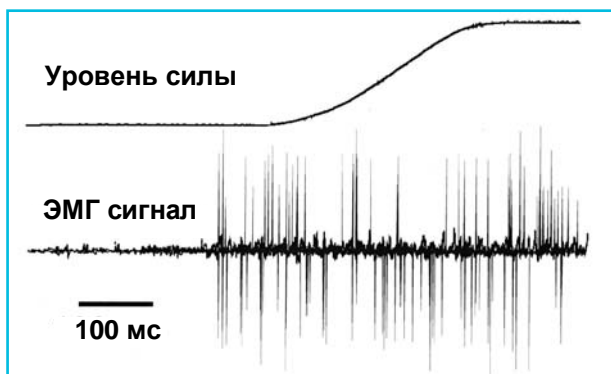
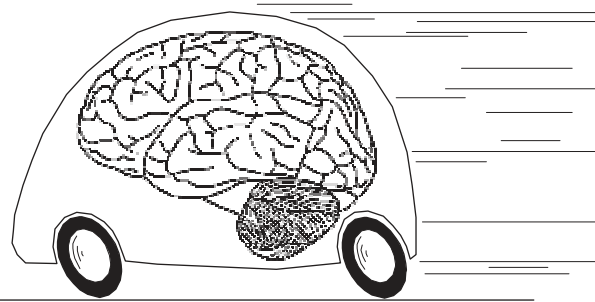
Подумайте о ловле мяча. Легко? Может показаться так, однако, даже чтобы совершить это простое движение, мозг должен сделать несколько замечательных вещей. Мы не замечаем, что это спланировано. Мяч легкий или тяжелый? Откуда и как быстро он летит? Здесь нужна координация. Как у Вас получается автоматически координировать движения конечностей для ловли, и как это сделать лучше всего? Также необходимо выполнение. Находится ли ваша рука в нужном месте, и вовремя ли ваши пальцы смыкаются? Нейробиологи теперь знают, что в этом участвует много областей мозга. Нервная активность в этих областях формирует пропущенную цепь команды – двигательную иерархию – от коры мозга и базальных ядер до мозжечка и спинного мозга.

Нервно-мышечное соединение

В самой нижней части двигательной иерархии, спинном мозге, сотни специализированных нервных клеток – мотонейронов – увеличивают частоту своей активности. Аксоны этих нейронов проецируются на мышцах, где они активируют сократимые мышечные волокна. Концевые разветвления аксона каждого мотонейрона образуют специализированные нервно-мышечные соединения на ограниченном количестве мышечных волокон одной мышцы (смотрите рисунок ниже). Каждый потенциал действия мотонейрона вызывает освобождение нейротрансмиттера из нервных окончаний и генерирует потенциал действия в мышечных волокнах. Это вызывает освобождение кальция из внутриклеточных депо внутри каждого мышечного волокна. В итоге это запускает сокращение мышечных волокон, приводящее к развитию силы и движению.



Чтобы заставить мышцы сокращаться, нервы образуют специализированные контакты с одиночными мышечными волокнами в нервно-мышечных соединениях. Во время развития к каждому мышечному волокну направляется много нервных волокон, однако в процессе соревнования между нейронами остается лишь одно, а другие удаляются. Итоговый успешный нерв остается для выделения нейротрансмиттера ацетилхолина на специализированные молекулярные датчики в «двигательной концевой пластинке» (окрашен красным). Изображение получено на конфокальном микроскопе.



Запись электрической активности, связанной с мышцами (электромиографическая активность).

Электрические события в мышцах руки могут быть записаны с использованием усилителя, даже с поверхности кожи, и эти электромиограммы могут быть использованы для измерения уровня активности каждой мышцы (смотрите рисунок выше).

Спинной мозг играет важную роль в контроле мышц за счет нескольких различных рефлекторных путей. К ним относятся рефлексы отдергивания, защищающие от острых или горячих предметов, и рефлекс растяжения, участвующие в поддержании позы. Известный коленный рефлекс является примером рефлекса растяжения, в котором участвуют только два нейрона – чувствительный, который регистрирует длину мышцы, и мотонейрон, вызывающий движение. Эти рефлекс, комбинируясь с более сложными, организуют в спинномозговых сетях элементы поведения, такие как ритмическое движение конечностей при ходьбе или беге. Они включают в себя возбуждение и подавление мотонейронов.

Мотонейроны являются общим конечным путем к мышцам, которые двигают кости. Однако мозг имеет большую проблему с контролем активности этих клеток. Какие мышцы должны двигаться для выполнения какого-либо конкретного движения, как сильно и в каком порядке?

Вершина иерархии – двигательная кора

На противоположном конце двигательной иерархии находится кора мозга, где происходит непостижимое количество расчетов, проводимых многими десятками тысяч клеток для каждого элемента движения. Эти расчеты обеспечивают гладкость и искусность движений. Между корой мозга и мотонейронами спинного мозга



Области мозга, участвующие в контроле движений

находятся ключевые области ствола мозга, комбинирующие восходящую информацию от конечностей и мышц и нисходящую информацию от коры мозга.

Двигательная кора - это тонкая полоска ткани, расположенная на поверхности мозга, непосредственно перед соматосенсорной корой (смотрите с. 12). Здесь находится полная карта тела - нервные клетки, обеспечивающие движение разных конечностей (через соединения с мотонейронами спинного мозга), расположены топографически. Используя регистрирующий электрод, можно обнаружить активацию нейронов в любой части этой карты примерно за 100 миллисекунд до активации соответствующих мышц. Что конкретно кодируется в двигательной коре, долго являлось предметом споров - либо корковые нейроны кодируют действие, которое человек хочет совершить, либо кодируют работу индивидуальных мышц, которые должны сократиться. Ответ - ни то, ни другое. Вместо этого используется **популяционный код**, в котором действие определяется активностью нейронного ансамбля.

Непосредственно перед моторной корой находятся премоторные зоны, участвующие в планировании действий, подготовке спинномозговых сетей к движению, процессах подготовки связи между наблюдением движения и понятием телодвижения. Выдающейся находкой явилось открытие **зеркальных нейронов** у обезьян, которые отвечали, и когда обезьяна видела движение руки, и когда животное выполняло такое же движение. Зеркальные нейроны, видимо, важны для имитации и понимания действия. За двигательной корой, в теменной доле находятся различные области, связанные с пространственным представлением тела, а также зрительных и слуховых целей вокруг нас. Они имеют карту, где указано положение наших конечностей и где находятся интересные цели по



Эксперимент по движению

Что двигает мной? Попробуйте этот эксперимент с другом. Положите довольно тяжелую книгу в правую ладонь. Теперь поднимите книгу из правой руки левой рукой. Ваша задача - держать вашу правую руку неподвижной. Вы сделаете это легко. Теперь попробуйте держать руку абсолютно неподвижной, пока ваш друг поднимает книгу из вашей руки. Только немногие люди могут это сделать. Лишь продолжительная тренировка позволит приблизиться к точному выполнению этой задачи, казавшейся легкой, когда Вы выполняли ее сами.

Этот эксперимент показывает, что сенсомоторные области мозга знают гораздо больше о том, что Вы делаете, чем Вы узнаете, глядя, как другие запускают ваши действия



отношению к нам. Повреждение этих нейронов, например, после инсульта, приводит к нарушению достижения объектов, или даже игнорированию или отрицанию мира вокруг себя. Пациенты с так называемым «париетальным игнорированием» не замечают объекты (часто с левой стороны), а некоторые даже отрицают левую часть своего тела.

Базальные ядра

Базальные ядра - это совокупность соединенных областей, расположенных под корой в глубине полушарий мозга. Они необходимы для начала движения, хотя, как они это делают, не очень понятно.

“...зеркальные нейроны сделают для психологии то, что ДНК сделали для биологии: они обеспечат унифицированную систему взглядов и помогут объяснить множество умственных способностей, которые до сих пор остаются загадочными и недоступными для экспериментального изучения. Они являются великим скачком вперед в эволюции мозга приматов» В.С. Рамачандран

Базальные ядра действуют как сложный фильтр, выбирающий информацию из огромного числа различных входов, получаемых от передней половины коры (чувствительные, двигательные, префронтальные и лимбические области). Выход из базальных ядер идет обратно к двигательным корковым областям.

Распространенное двигательное нарушение - болезнь Паркинсона - характеризуется тремором и сложностью начать движение. При нем будто бы селективный фильтр в базальных ядрах заблокирован. Проблема заключается в дегенерации нейронов в области мозга под названием «черное вещество», чьи длинные проекционные аксоны освобождают нейромедиатор дофамин в базальных ядрах (смотрите «Передовые исследования» ниже). Точное расположение дофаминовых аксонов на нейронах базальных ядер очень запутано, что предполагает важное взаимодействие между различными нейромедиаторами. Лечение препаратом L-Допа, который превращается в мозге в дофамин, восстанавливает уровень дофамина и движение (смотрите Главу 16).

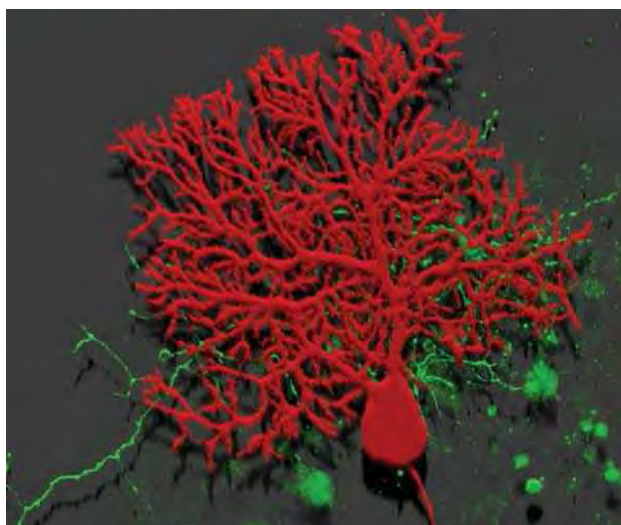
Базальные ядра также важны для обучения, обеспечивая выбор действий, ведущих к вознаграждению.

Мозжечок

Мозжечок необходим для искусного гладкого движения. Это красивая нейронная машина, чья запутанная клеточная архитектура была установлена в мельчайших подробностях. Как и базальные ядра, мозжечок имеет обширные взаимосвязи с корковыми областями, участвующими в двигательном контроле, а также со структурами ствола мозга. Повреждение мозжечка ведет к плохо скоординированным движениям, потере равновесия, невнятной речи, а также когнитивным трудностям. Звучит знакомо? Алкоголь имеет сильный эффект на мозжечок.

Мозжечок также необходим для двигательного обучения и адаптации. Почти все произвольные движения основываются на точном контроле двигательных сетей, а мозжечок важен для их оптимальной настройки, например, во времени. Он имеет стереотипное корковое устройство и необходим для соединения вместе огромного количества информации от чувствительных систем, корковых двигательных областей, спинного мозга и ствола мозга. Приобретение выученных движений связано с клеточным механизмом обучения под названием «долговременная депрессия» (ДВД), уменьшающим силу некоторых синапсов (смотрите главу «Пластичность»). Существует несколько теорий функции мозжечка, многие связаны с идеей о том, что он генерирует «модель» работы двигательных систем - по типу симулятора виртуальной реальности вашего тела в голове. Он строит эту модель с использованием синаптической пластичности, заложенной в его запутанной сети. Итак, поймайте мяч опять, и представьте все уровни вашей двигательной иерархии - от планирования действия по

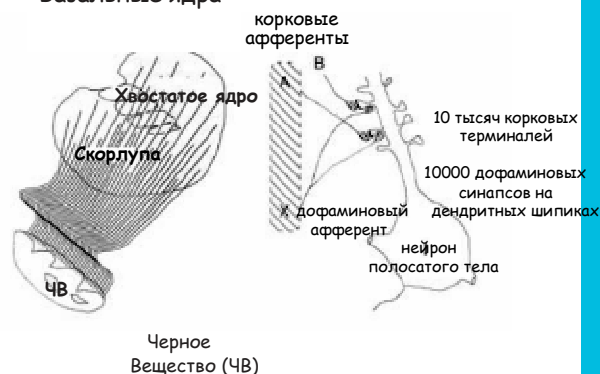
отношению к движущейся зрительной цели, программирования движений ваших конечностей до настройки поздних рефлексов руки. На всех уровнях необходимо интегрировать чувствительную информацию в поток сигналов, идущих к мышцам.



Мозжечковая клетка Пуркинье с сильно разветвленным дендритным деревом. Оно служит для получения множества входов, необходимых для точной временной настройки красивых выученных движений.

Передовые исследования

Базальные ядра



Неожиданная история про дофамин

Химия, лежащая в основе действий и привычек, включает в себя нейромедиатор дофамин, который выделяется на нейроны базальных ядер и действует на метаботропные рецепторы (Глава 3). Это служит одновременно и стимулом действовать, и сигналом вознаграждения за соответствующее действие. Удивительным новым открытием было то, что освобождение дофамина наиболее высоко при неожиданном вознаграждении. Таким образом, дофаминовые нейроны активируются наиболее сильно на этапе обучения, когда это очень помогает дать двигательной системе сильное подкрепление в ответ на правильное действие. Затем движения могут быть вызваны вместе путем освобождения последовательных порций дофамина. Далее, особенно если сложные движения стали привычными, система работает самостоятельно, без дофаминового вознаграждения. С этого момента, особенно если движения точны во времени, начинает играть роль мозжечок.

Развитие нервной системы



Мозг разных особей в общих чертах одинаков. Кроме того, он во многом похож у всех млекопитающих. Устройство мозга в основном определяется генетически, однако мелкие детали сетей зависят от электрической активности мозга, особенно на раннем этапе развития. Мы до сих пор далеки от полного понимания того, как развивается мозг, однако в последние годы был сделан прорыв благодаря революции в генетике.

Берем одну оплодотворенную яйцеклетку, далее следуем инструкции

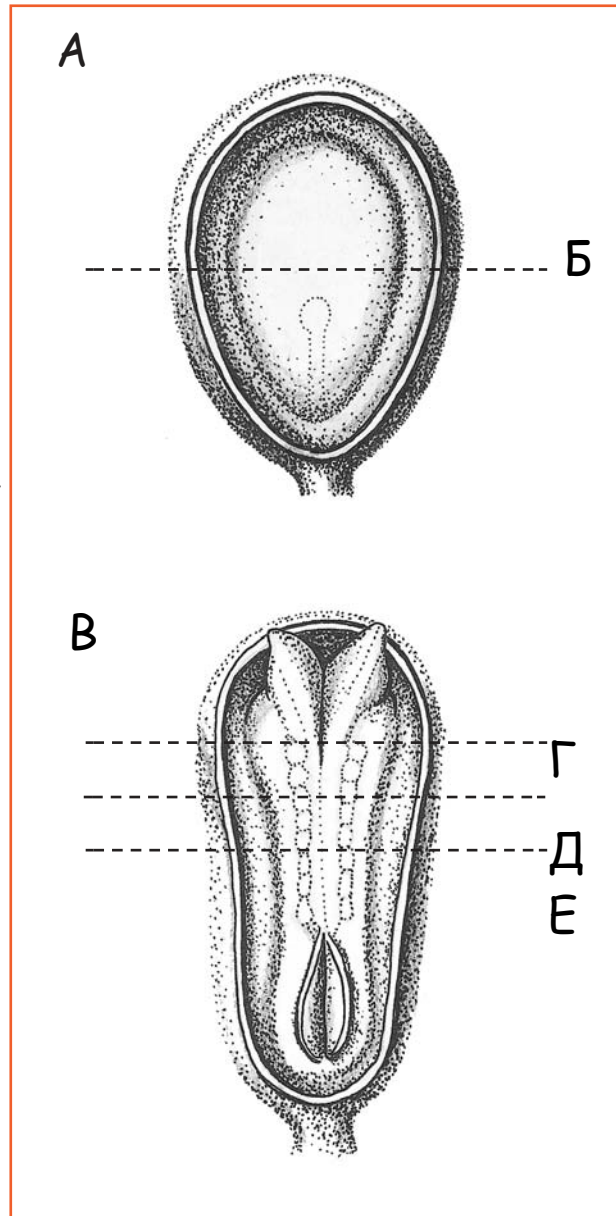
Человеческое тело и мозг развиваются из одной клетки – оплодотворенной яйцеклетки. Как? Основной принцип биологии развития заключается в том, что **геном** – это набор инструкций для создания тела, но не детальный проект. Геном состоит примерно из 40000 генов, которые руководят этим процессом. Выполнение этих инструкций напоминает китайское искусство изготовления бумажных фигур – ограниченный набор действий – согнуть, повернуть, разогнуть – создает структуру, для детального описания которой потребовалось бы множество рисунков. Начиная с эмбриона, сравнительно малый набор генетических инструкций способен произвести огромное разнообразие клеток и связей мозга во время развития.

Удивительно, но мы имеем много общих генов с плодовой мушкой **Дрозофилой**. Большинство генов, важных для развития нервной системы человека, впервые было идентифицировано в исследованиях на плодовой мушке. Нейробиологи, исследуя развитие мозга, используют различных животных – полосатого данио, лягушку, цыпленка, мышь, и у каждого объекта имеются свои преимущества для изучения определенных молекулярных или клеточных событий. Эмбрион полосатого данио прозрачен, что позволяет наблюдать под микроскопом, как развивается каждая клетка. Мыши быстро размножаются – их геном был картирован и почти полностью идентифицирован. Цыплята и лягушки менее удобны для генетических исследований, однако их крупные эмбрионы позволяют проводить микрохирургические вмешательства, например – что случится, если переместить клетки в ненормальное местоположение.

Первые шаги...

Первым шагом в развитии мозга является деление клеток. Другой ключевой шаг – дифференцировка клеток, когда клетки прекращают делиться и приобретают специфические характеристики, например, нейронов или глиальных клеток. Дифференцировка производит пространственное распределение. Различные виды нейронов мигрируют в разные места в процессе образования видов клеток.

Первое главное событие образования видов клеток происходит на третьей неделе развития человеческого плода, когда плод представляет

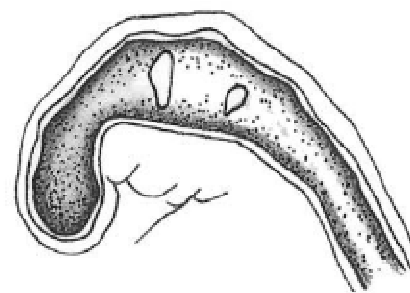
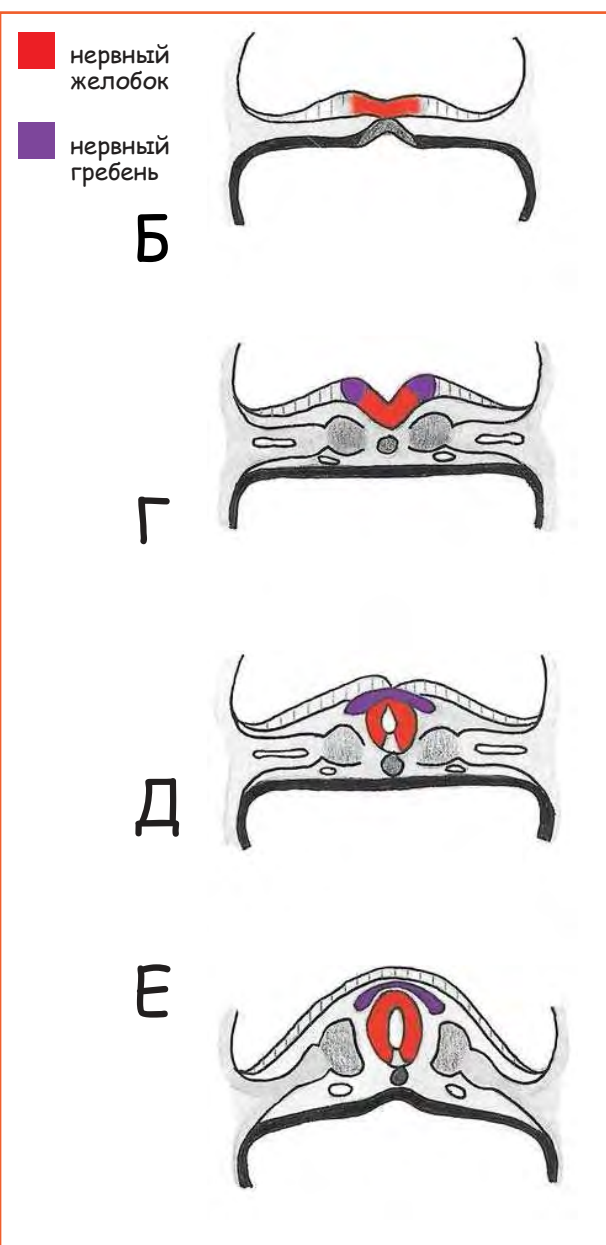


Нервная пластинка сворачивается в нервную трубку. А – Человеческий эмбрион через 3 недели после зачатия. Б – Нервная трубка, формирующая верхнюю (заднюю) поверхность эмбриона. В – Через несколько дней у эмбриона образуются большие головные складки на переднем конце. Нервная пластинка остается открытой в головном и хвостовом конце, но закрыта между ними. Г, Д, Е. Различные уровни оси от головы до хвоста показывают разные этапы закрытия нервной трубки.

собой два соединенных листка делящихся клеток. Небольшая часть клеток на верхней поверхности бислойа проинструктирована создать весь головной и спинной мозг. Эти клетки образуют структуру в форме теннисной ракетки – **нервную пластинку**, передняя сторона которой предназначена для формирования головного мозга, а задняя – спинного. Сигналы, определяющие судьбу этих клеток, приходят из нижележащего слоя, формирующего срединный скелет и мышцы эмбриона. Различные области ранней нервной системы экспрессируют различные поднаборы генов, обеспечивающие появление областей мозга – переднего, среднего и заднего мозга – с различными клеточной архитектурой и функциями.

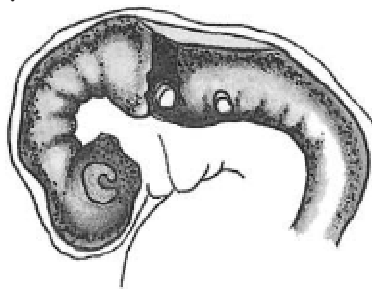
Сворачивание

Неделей позже нервная пластинка сворачивается, закрывается в трубку и погружается в эмбриона, становясь окруженной будущим эпидермисом. Будущие глубокие изменения происходят в следующие несколько недель, включая изменения формы клеток, деление и миграцию, межклеточную адгезию. Например, нервная трубка изгибается таким образом, что область головы наклоняется под прямым углом к области туловища. Дифференцировка



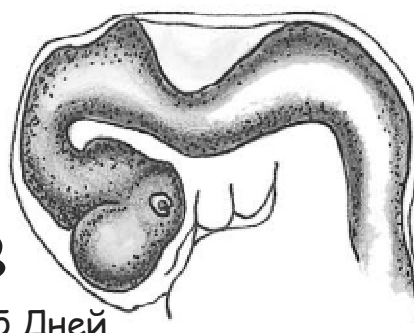
А

26 Дней



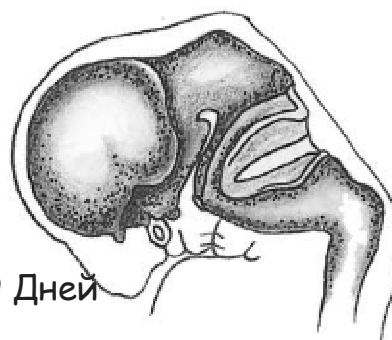
Б

28 Дней



В

35 Дней



Г

49 Дней

Морфогенез человеческого мозга между 4 неделями(А) и 7 неделями (Г) после зачатия. Различные участки увеличиваются, и происходят разнообразные изгибы вдоль оси голова-хвост.

приводит к все лучшему и лучшему разрешению, и в конце концов дает **индивидуальные особенности** молодым нейронам. Этот процесс иногда может нарушаться. Нарушение закрытия нервной трубки ведет к возникновению «*spina bifida*», состоянию, обычно относящемуся к нижней части спинного мозга. Это

плохо, но не опасно для жизни. Напротив, нарушение закрытия головного конца приводит к полному отсутствию организованного мозга - **анэнцефалии**.

Знай свою позицию в жизни

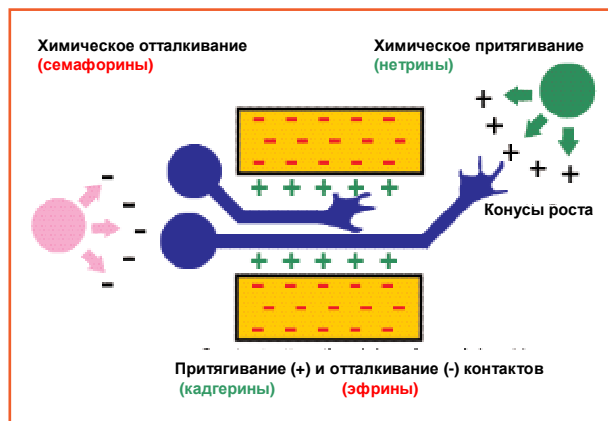
Принцип дифференцировки заключается в том, что клетки узнают свое расположение по отношению к основным осям нервной системы, переднезадней и верхненижней. В результате каждая клетка измеряет свое расположение по отношению к этим прямоугольным координатам, подобно картографу, вычисляющему свое местонахождение путем измерения расстояний от определенных точек. На молекулярном уровне это работает за счет того, что эмбрион устанавливает набор локализованных поляризованных участков в нервной трубке, которые секретируют сигнальные молекулы. Молекула диффундирует от источника, образуя градиент концентрации. Примером такого чувствительного к расположению механизма является верхненижняя ось спинного мозга. Нижняя часть нервной трубки экспрессирует секретируемый протеин с удивительным названием - «**Звуковой дикобраз**». Звуковой дикобраз диффундирует и влияет на клетки по дорсовентральной оси в зависимости от их положения. После закрытия звуковой дикобраз вызывает экспрессию гена, создающего определенный тип интернейронов. Далее, низкие концентрации Звукового дикобраза вызывают экспрессию другого гена, создающего мотонейроны.

Остаться на месте или знать, куда идти

Как только нейрон обрел свою индивидуальность и прекратил делиться, он отрачивает свой аксон с увеличенным кончиком, называемым **конусом роста**. Как ловкий горный гид, конус роста специализирован для движения через ткань, используя свои навыки для выбора лучшего пути. При этом он продвигает аксон за собой, как собака на длинном поводке. Когда цель достигнута, конус роста теряет способность двигаться и формирует синапс. **Управление аксоном** - это великий навигационный подвиг, точно выполняемый на коротких и длинных расстояниях. Помимо того, что клетка цели выбирается очень точно, конус роста, чтобы добраться до нее, должен пересечь другие конусы роста, направляющиеся в разные места. По пути управление дает сигналы, которые привлекают (+) либо отталкивают (-) конусы роста, помогая им найти свой путь. Молекулярные механизмы, отвечающие за появление этих сигналов, пока остаются малоизученными.

Созданный электрической активностью

Хотя с самого начала достигается высокая точность пространственного расположения нейронов и их соединений, создание проводящих путей в некоторых частях нервной системы происходит позднее за счет **вызванного активностью усовершенствования**, например, укорочения аксонов и смерти нейронов. Эти потери могут показаться расточительными, однако не всегда возможно или желательно сделать полноценный отличный мозг только строительством. Например, точное создание контактов между нейронами



Различные виды управления подают сигналы нейронам (синие), когда они увеличивают свои аксоны и конусы роста (бугорки на передних концах). Локальные и далекие сигналы могут привлекать, либо отталкивать конусы роста. Есть некоторые примеры специфических молекулярных управляющих сигналов.

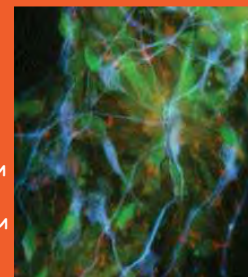
в глазу и мозге, абсолютно необходимое для четкого зрения, частично достигается за счет электрической активности сетчатки. Начальный избыточный набор соединений возникает в критический период, после которого основная модель зрительной системы готова, примерно в 8 недель у обезьян и 1 год у людей. Волнует вопрос, возможно ли повторно активировать такие ранние программы развития в случаях патологической потери нейронов (как при болезнях Альцгеймера и Паркинсона) или травмы спинного мозга, ведущей к параличу. В последнем случае можно способствовать росту аксона после травмы, однако вопрос о том, сможет ли он создать необходимый контакт, остается областью интенсивных исследований.

Геномная революция

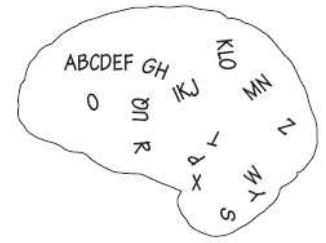
Мы быстро получаем полный список генов, необходимых для строительства мозга. Благодаря поразительной силе молекулярно-биологических методов, мы можем изучать функцию генов, изменяя их экспрессию, где и когда мы захотим во время развития. Основной задачей сейчас является создание иерархии генетического контроля, конвертирующего пласт клеток в работающий мозг. Это одна из главных проблем нейронауки.

Передовые исследования

Стволовые клетки - это клетки тела, имеющие способность превратиться в любой из различных видов клеток. Некоторые из них, называемые эмбриональными стволовыми клетками, размножаются очень рано в развитии. Другие найдены в костном мозге и в пуповине, соединяющей мать и ее новорожденного ребенка. Нейробиологи пытаются установить, могут ли стволовые клетки быть использованы для восстановления поврежденных нейронов во взрослом мозге. Большинство работ к данному моменту сделано на животных, и есть надежда, что в итоге мы сможем восстанавливать области мозга, пораженные болезнями, такими как болезнь Паркинсона.



Дислексия



Помните ли Вы, как тяжело было научиться читать? В отличие от речи, чьи эволюционные источники очень стары, чтение и письмо – относительно новые изобретения человека. Возможно, прошла только тысяча лет с тех пор, как общины в отдельных частях земли поняли, что тысячи слов составлены из более мелких отдельных звуков (в английском – 44 фонемы), и что они могут быть представлены в виде более мелких видимых символов. Изучение этих символов занимает время, и некоторые дети испытывают необычные трудности. Проблемы возникают не из-за недостатка интеллекта, а из-за того, что для мозга таких детей определённые требования чтения труднодостижимы. Каждый десятый из нас мог испытывать такое состояние, известное сегодня по своему неврологическому названию – дислексия, связанная с развитием.

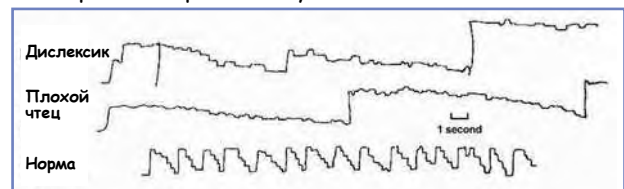
Дислексия очень широко распространена. Она может быть настоящей причиной страданий, потому что дети в таком состоянии не могут понять, почему им так трудно даётся чтение, если они знают, что они не глупее своих друзей, для которых чтение не составляет проблемы. Многие дети теряют уверенность, что может вести последовательно к фрустрации, сопротивлению, агрессии и даже правонарушениям. Но дислексии проявляют большой талант в других сферах – спорт, наука, программирование, коммерция или искусство – принимают меры, чтобы их ранние проблемы не стали причиной потери надежды и самоуважения. Значит, понимание биологических основ дислексии важно не только само по себе, но и как содействие предотвращению бремени страдания. Лучшее понимание процесса чтения может привести нас к пути преодоления или лечения дислексии.

Обучение чтению

Чтение зависит от возможности узнавать видимые алфавитные символы в верной последовательности – орфографии любого языка, который учит ребёнок, и слышать отдельные звуки в словах в правильном порядке. Это включает фонетическую структуру, т.е. возможность символов переводиться в правильные звуки. К сожалению, большинство дислексиков медленны и неточны в анализе как орфографических, так и фонологических особенностей слов.

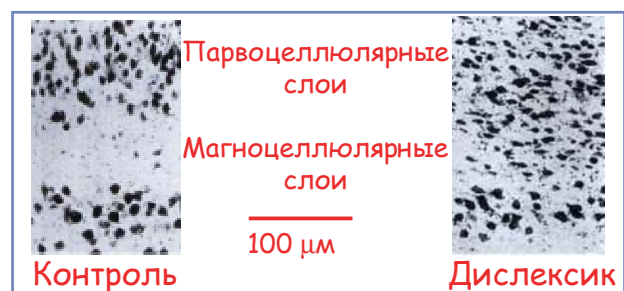


Возможность точно составлять в последовательность буквы и звуки зависит от зрительных и слуховых механизмов. Для незнакомых слов – а для начинающего читателя все слова незнакомы – каждая буква должна быть узнана и поставлена в правильное место. Этот процесс не так быстр, как кажется, потому что глаза делают мелкие движения от одной буквы к другой. Буквы опознаются в течение каждой фиксации глаза, но их порядок определяется, когда все буквы уже увидены. Всё, что глаза видят, интегрируется с двигательными сигналами от двигательной системы глаза, и с этой интеграцией проблемы у многих дислексиков.



Движение глаз при чтении. Движения самописца вверх и вниз согласованы с движениями вправо и влево.

Контроль двигательной системы глаза осуществляется сетью больших нейронов, известных как **магноцеллюлярная система**. Эта сеть может быть прослежена прямо от сетчатки, через путь к коре мозга и мозжечку, к двигательным нейронам глазных мышц. Особенно хорошо она отвечает на движущиеся стимулы и поэтому важна в отслеживании движущихся целей. Важной особенностью этой системы является генерация сигналов движения при чтении, когда глаза пропускают буквы, на которых должны были фиксироваться. Этот **сигнал ошибки движения** возвращается к двигательной системе глаза для возврата глаз к цели. Магноцеллюлярная система играет ключевую роль в фиксации глаза твёрдо на каждой букве по очереди и, следовательно, в определении их порядка.

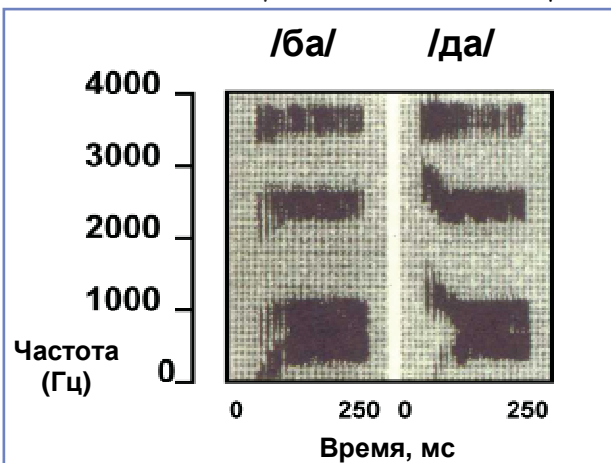


Гистологическая окраска латерального колленчатого тела, показывающая хорошо организованные парво- и магноцеллюлярные клетки у нормального человека и дезорганизацию при некоторых видах дислексии

Нейробиологи обнаружили, что зрительная магноцеллюлярная система немного нарушена у многих дислексиков. Первый путь для обнаружения этого – прямой взгляд на ткани мозга (рисунок), а также чувствительность к зрительному движению у дислексиков меньше, чем у нормальных читателей, и ответ их мозга на зрительные движения ненормален. Визуализационное исследование мозга также показывает изменённые рисунки функциональной активации в областях, чувствительных к зрительному движению (смотрите главу 15 «Визуализация мозга»). Контроль глаз у дислексиков менее устойчивый, следовательно, они часто жалуются, что буквы будто движутся вокруг и меняются местами, когда они стараются читать. Эта зрительная путаница, возможно, является результатом того, что магноцеллюлярная система не стабилизирует глаза дислексиков так, как у хороших чтецов.

Постановка звуков в правильном порядке

Многим дислексикам также тяжело ставить звуки слов в правильном порядке, поэтому они имеют склонность к неправильному произношению слов (например, произношение lollypop как pollypop), и у них плохо получаются скороговорки. При чтении они более медленны, и неточны в переводе букв в звуки. Эта фонологическая неполноценность, как и зрительные проблемы, возможно, имеет в основе небольшой недостаток основного слухового навыка. Мы различаем звуки букв, называемые **фонемами**, с помощью определения трудноуловимых различий в изменении частоты и интенсивности звучания, характеризующих их. Определение этих акустических модуляций осуществляется системой больших слуховых нейронов, отслеживающих изменения в частоте и интенсивности звука. Увеличиваются основания для того, чтобы предположить, что эти нейроны не развиваются у дислексиков так, как у хороших чтецов, и что безусловную границу между похожими звуками, такими, как «б» и «д», им услышать тяжелее. У многих дислексиков имеются признаки нарушенного развития клеток мозга, обуславливающего не только зрительные и слуховые проблемы с чтением. Эти проблемы заключаются в нейронах, формирующих сети в мозге и специализированных на отслеживании временных изменений. Все клетки имеют одинаковые поверхностные молекулы, с помощью которых они узнают друг друга и формируют контакты. Эти молекулы могут сделать их уязвимыми к атаке антител. Магноцеллюлярная система много данных посылает в мозжечок. (см. Главу 7 «Движение»). Интересно,

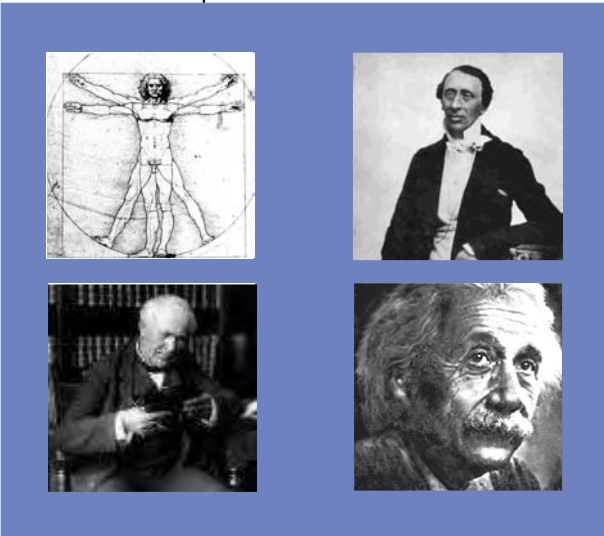


что многие дислексии необыкновенно неуклюжи и их почерк часто очень плох. Визуализация нейронов и метаболические исследования мозжечка показали, что его функции у дислексиков могут быть нарушены, и это может являться причиной их трудностей с почерком. Некоторые нейробиологи верят, что мозжечок вовлечён не только в исполнение движений, таких, как письмо и речь, но даже в аспекты познавательного планирования. Если это на самом деле так, то дефицит в функционировании мозжечка может дополнить проблемы с речью, письмом и произношением.

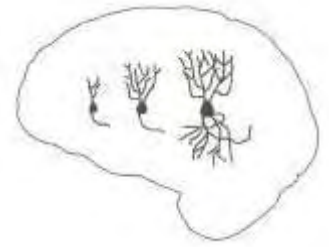
Что может быть сделано?

Существует несколько вариантов лечения дислексии. Основанных на разных гипотезах о её причинах. Некоторые заостряют внимание на магноцеллюлярной гипотезе, другие рассматривают различие разных форм дислексии – поверхностной и глубокой, которые могут требовать разных типов лечения. Все методы лечения полагаются на раннюю диагностику.

Учёные не всегда соглашаются друг с другом, и лучшее лечение дислексии является предметом споров. Недавно было предположено, что проблемы при обработке звука ведут у некоторых дислексиков к ложному пути звукового обучения с использованием нормальных механизмов пластичности мозга. Основная мысль состоит в том, что дети могут учиться «простому и точному», если поощрять их компьютерные игры со звуками, замедленными до такой степени, что фонетические границы становятся намного яснее. Эти звуки затем постепенно ускоряются. Утверждают, что это очень хорошо работает, но до сих пор проводятся независимые исследования. В этой идее научный интерес представляет то, что абсолютно нормальные процессы в мозге взаимодействуют с ранним генетическим нарушением, что приводит к большому нарушению. Это потрясающий пример взаимодействия генов и окружающей среды. Важно подчеркнуть, что дислексии могут быть немного лучше, чем даже хорошие чтецы в некоторых суждениях о восприятии, таких, как различение цветов, а также в глобальных, а не локальных или точных разграничениях. Это наводит на возможные объяснения того, почему многие дислексии могут быть выше в видении перспективных и неожиданных связей, в «целостном» мышлении в общем. Помните, что Леонардо да Винчи, Ганс Христиан Андерсен, Эдисон, Эйнштейн и многие другие творческие личности и изобретатели были дислексиками.



Пластичность



В течение жизни мозг постоянно изменяется. Эту способность мозга называют пластичностью – по аналогии с пластилином, внутренние компоненты которого могут постоянно менять форму. Не мозг в целом, но индивидуальные нейроны могут изменяться по различным причинам – при развитии организма в молодом возрасте, в ответ на травму мозга, при обучении. Существуют различные механизмы пластичности, из которых самым важным является синаптическая пластичность – наука, изучающая, как нейроны изменяют свою способность связываться друг с другом.

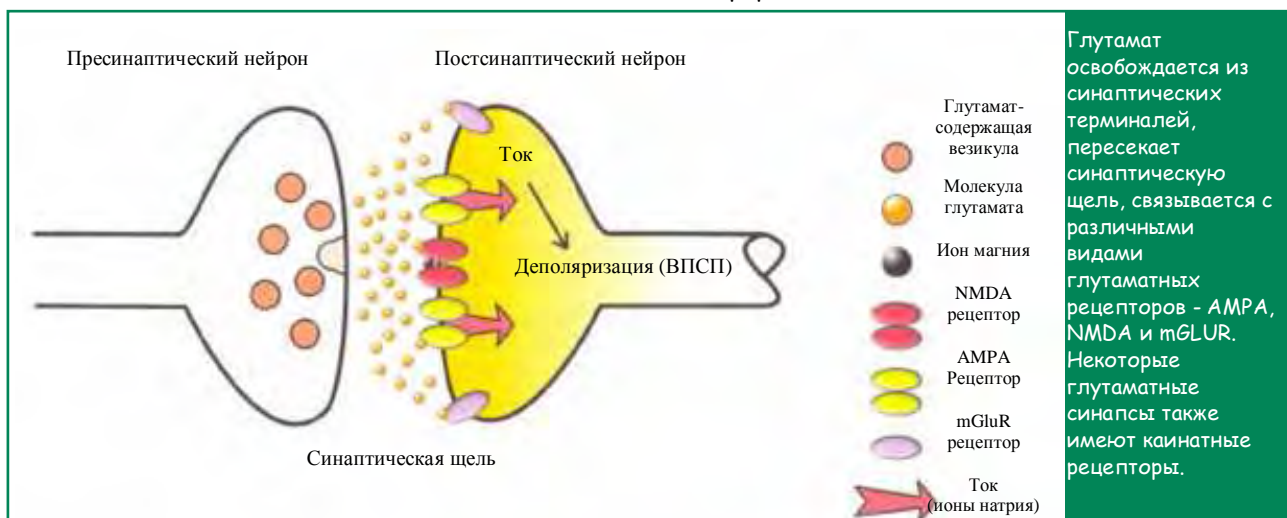
Формирование нашего будущего

Как мы видели в предыдущей главе, связи между нейронами в начале жизни требуют точной настройки. По мере того, как мы взаимодействуем с окружающей средой, эти синаптические связи начинают изменяться – создаются новые, полезные становятся сильнее, а связи, которые нечасто используются, слабеют или теряются навсегда. Синапсы, которые становятся активными и те, которые активно изменяются, сохраняются, в то время как остальные удаляются. Это своего рода принцип «используй это или потеряешь», по которому формируется будущее мозга. Синаптическая передача включает в себя освобождение химического посредника, который затем активирует определенные белковые молекулы, названные рецепторами. Нормальный электрический ответ на выделение медиатора является мерой **синаптической силы**. Она может меняться, а это изменение может длиться несколько секунд, несколько минут или даже целую жизнь. Нейробиологи особенно интересуются длительными изменениями синаптической силы, которые могут быть вызваны короткими периодами нейрональной активности, особенно двумя процессами – **долговременной потенцией (ДВП)**, увеличивающей силу, и **долговременной депрессией (ДВД)**, уменьшающей силу.

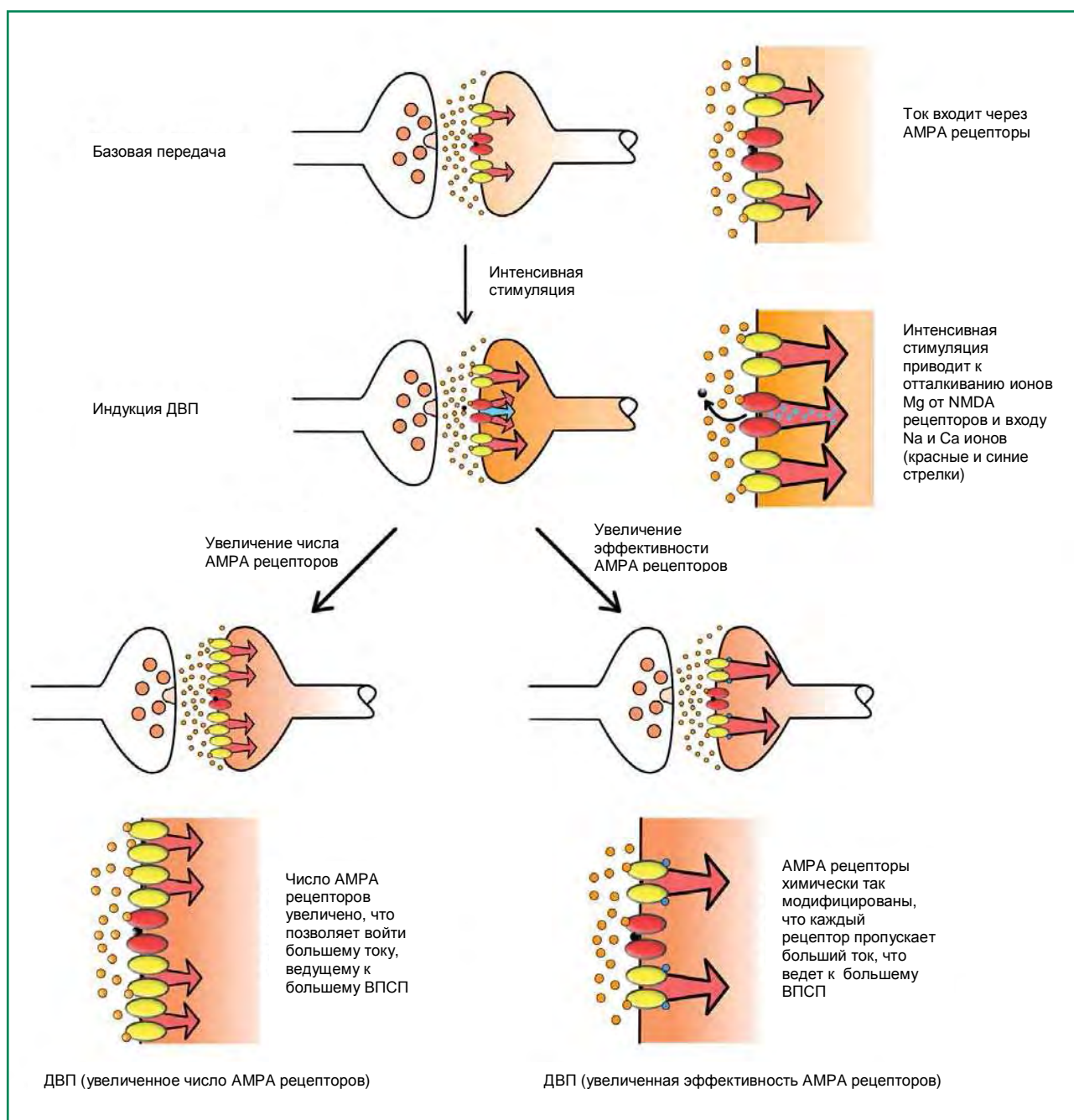
Особенности работы

Глутамат – распространенная аминокислота, используемая во всем теле для строительства белков. Вы можете встретить ее под названием глутамат натрия. Это – медиатор, который функционирует в большинстве пластичных синапсов мозга – тех, которые проявляют ДВП и ДВД. Глутаматные рецепторы, которые находятся главным образом на воспринимающей стороне синапса, делятся на четыре вида, три из которых ионотропные – **AMPA**, **NMDA** и **каинатные**. Четвертый тип – метаботропные рецепторы (**mGluR**). Хотя все типы глутаматных рецепторов отвечают на один и тот же медиатор, они выполняют совсем разные функции. Ионотропные глутаматные рецепторы используют свои ионные каналы для генерации возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП), в то время как метаботропные глутаматные рецепторы, подобно нейромодулирующим влияниям, описанным ранее (стр.8), изменяют размер и природу этого ответа. Все типы важны для синаптической пластичности, однако наиболее изучены **AMPA** и **NMDA** рецепторы, часто называемые **молекулами памяти**. Большая часть этих знаний появилась благодаря пионерской работе по созданию новых лекарств, действующих на эти рецепторы и изменяющих их активность (смотрите Блок на стр. 29)

Рецепторы **AMPA** являются самыми быстрыми в действии. Как только глутамат связывается с этими рецепторами, они быстро открывают свои ионные каналы, чтобы произвести кратковременный возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП, описанный в Главе 3). Глутамат связывается с **AMPA** рецепторами на доли секунды и, когда он отсоединяется и удаляется из синапса, ионные каналы закрываются, и электрический потенциал возвращается на уровень покоя. Все это происходит, когда нейроны в мозге быстро посылают друг другу информацию.



Глутамат освобождается из синаптических терминалей, пересекает синаптическую щель, связывается с различными видами глутаматных рецепторов – **AMPA**, **NMDA** и **mGluR**. Некоторые глутаматные синапсы также имеют каинатные рецепторы.



NMDA рецепторы (красные) являются молекулярной машиной обучения. Медиатор выделяется во время базовой активности и при индукции ДВП (сверху слева). Места, в которых Mg^{2+} (маленькие черные кружки, сверху справа) блокирует Ca^{2+} каналы, находятся внутри клеточной мембраны и смещаются при сильной деполяризации (следующая диаграмма вниз). Это случается, когда нейронам необходимо изменить их связь с другими нейронами. ДВП может экспрессироваться путем увеличения числа AMPA рецепторов (желтые рецепторы, снизу слева) или повышения их эффективности (снизу справа).

NMDA рецепторы: молекулярные машины для запуска пластичности.

Глутамат также связывается с NMDA рецепторами на постсинаптическом нейроне. Это ключевые молекулярные машины, которые запускают синаптическую пластичность. Если синапс активируется достаточно медленно, NMDA рецепторы играют малую роль, или вообще не играют. Это связано с тем, что как только NMDA рецепторы открывают свои каналы, они затыкаются другим ионом, присутствующим в синапсе – магнием (Mg^{2+}). Но, когда синапсы активируются очень быстро несколькими импульсами в нескольких входах нейрона, NMDA рецепторы мгновенно чувствуют возбуждение. Эта увеличенная синаптическая активность вызывает сильную деполяризацию постсинаптического нейрона, что удаляет Mg^{2+} с ионного канала NMDA путем электрического отталкивания. Далее NMDA рецепторы немедленно готовы принимать участие в

Это происходит посредством образования ионов Na^+ и K^+ , которые усиливают деполяризацию (также, как и рецепторы AMPA); или же позволяют ионам Ca^{2+} проникнуть в нейрон. Другими словами, рецепторы NMDA чувствуют нейрональную активность и посылают сигналы нейронам в форме Ca^{2+} волны, причем последняя по длительности очень короткая, не больше секунды, пока глутамат не свяжется с. Тем не менее, Ca^{2+} является решающей молекулой, так как она же и является сигналом для нейрона при активации NMDA рецепторов.



Аппарат для мониторинга крошечных электрических напряжений, регистрируемых в синапсах.

Однажды проникнув в нейрон, Ca^{2+} связывается с белками, находящимися в крайней близости к синапсам, где и происходит активация NMDA рецепторов. Многие из этих белков физически связаны с NMDA рецепторами, в чем и состоит молекулярный механизм. Некоторые из них являются ферментами, и при активации с Ca^{2+} приводят к химическим модификациям других белков поблизости от синапса. Именно эти химические реакции и являются начальными стадиями формирования памяти.

AMPA рецепторы: наши молекулярные механизмы сохранения памяти

Если активация рецепторов NMDA приводит к пластическим изменениям межнейронных связей, то что же определяет изменения в силе? Возможно, это происходит в результате выброса большого количества транмиссера, однако мы еще не уверены что в этот механизм вовлечены AMPA рецепторы на пост-синаптической мембране. Существуют различные пути осуществления этого. Так, например, можно способствовать эффективной активации AMPA рецепторов посредством большего тока, или же увеличить количество самих AMPA рецепторов в синапсе. В обоих случаях это приводит к большему epsp - LTP феномену. Противоположные изменения - снижение количества AMPA рецепторов - приводят к LTD. Красота этого механизма - индукция LTD или LTP - заключается и в относительной простоте: все может произойти на одном дендритном отрезке, и привести к изменению синаптической силы. На этом и может быть основана память - мы вернемся к этому в следующей главе.

Упражнения для мозга

Изменения в работе рецепторов AMPA еще не составляют полную картину. Как только воспоминания становятся перманентными, происходят структурные изменения и в ткани мозга. Так, с индукцией LTP изменяется форма синапсов с AMPA рецепторами, или же увеличивается количество синапсов и вместо одного работу осуществляют уже двое. И наоборот, синапсы с потерей AMPA рецепторов после индукции LTD, могут даже погибнуть. Даже физические характеристики нашего мозга изменяются в ответ на мозговую деятельность. Мозг любит упражнения - безусловно, умственные упражнения! Точно также, как укрепляются наши мышцы в ответ на физические упражнения, также и синаптические связи головного мозга увеличиваются в количестве и качестве организации при большем использовании.

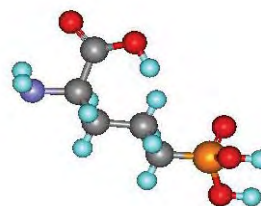
Размышления о памяти

Наше эмоциональное состояние значительно определяет характер воспоминаний - так, мы всегда лучше запоминаем события, связанные со счастливыми, грустными или болезненными ассоциациями. Кроме того, мы лучше запоминаем, если придаем должное внимание! Такие состояния памяти вовлекают выпуск таких нейротранмиттеров, как ацетилхолин (при повышенной внимательности), допамин, кортизол (при стрессе и беспокойстве). Модуляторы обладают множественным действием на нейроны, некоторые из которых действуют через изменения в функционировании NMDA рецепторов. К другим действиям относится активация генов, особенно ассоциированных с обучением и памятью; протеины, помогающие стабилизировать и дольше сохранять LTP.

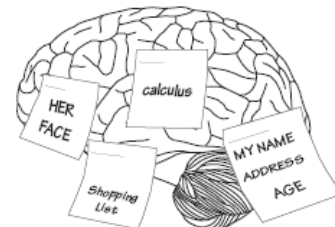
Доктор внутри нас

Синаптическая пластичность играет очень важную роль в нашем мозге - помогает восстановиться мозгу после травмы. Так, например, если нейроны, контролирующие функцию движения, поражаются в результате травмы или инсульта, то вовсе необязательно, что произойдет потеря функции. Конечно, эти нейроны не вырастут снова, однако их функция может быть перенята другими нейронами, с формированием аналогичных нейронных сетей. В этом и заключается процесс переобучения и подчеркивается способность мозга самостоятельно восстанавливаться.

Джеффри Уоткинс, фармацевт, который трансформировал учение о возбуждающей передаче в головном мозге посредством препаратов типа AP5 (ниже), которые взаимодействуют со специфическими глутаматовыми рецепторами



Обучение и память



Воспоминания являются определяющим фактором нашей индивидуальности. Воспоминания каждого из нас об одном и том же пережитом вместе событии существенно отличаются друг от друга. Все еще по-разному, но все мы помним события, факты, эмоции и навыки, причем одни сохраняют это на долгое время, другие – на короткое. Мозг имеет множественные системы памяти с различными характеристиками и вовлечением различных нейронных сетей. Образование новых элементов памяти, как это было описано в предыдущей главе, зависит от синаптической пластичности, однако мы все еще полностью не понимаем, как происходит нейронное возвращение запасенной информации. Мы можем жаловаться на нашу память, даже когда ее состояние хорошее, и не поражена в результате инволюции или заболеваний. Конечно же, идея улучшить память является хорошей, но платой за это может стать запоминание вещей, которые мы пытались забыть.

Организация памяти

Как известно, специфической ячейки памяти, где скапливалась бы вся информация, не существует. Рабочая память сохраняет информацию на короткое время, тогда как намного больший, но пассивный, объем информации сохраняется в долговременной памяти.



Система кратковременной рабочей памяти мозга

Рабочая память

Также, как и в записной книжке, где мы сохраняем телефонные номера на короткое время, головной мозг обладает весьма аккуратно сложенной системой сохранения и обработки небольших объемов информации.

Так, мы пользуемся этой системой при запоминании сказанного для поддержания беседы, для проведения арифметических вычислений, или же, для воспоминания о том, где мы оставили ключи всего лишь секунду назад. Наиважнейшим фактором этой системы является достоверность, обеспечиваемая ценой ограниченной вместительности и упорства. Очень часто указывается, что мы можем сохранить в нашей памяти 7 ± 2 элемента, и может быть, именно поэтому обычные телефонные номера состоят из 7-8 цифр. Но необходимо также точно запомнить эту последовательность! Мы предлагаем провести эксперимент с друзьями для демонстрации возможностей рабочей памяти:



Эксперимент с краткосрочной памятью

Простой тест на краткосрочную память называется “Letter-span”. Для этого нужны как минимум двое, хотя и можно провести со всем классом. Так, один из вас записывает на бумаге серии букв, причем они не должны составлять целое слово, от двух до десяти, и зачитывает их вслух для класса. Другие же пытаются запомнить и произнести услышленную бессмысленную комбинацию букв. Оказалось, что и здесь обычно запоминается около 7-8 букв (± 2), и крайне редко 10, и эта закономерность носит название “волшебного правила числа 7 ± 2 ”.

Центральная исполнительная система контролирует весь поток информации при помощи двух дополнительных хранилищ памяти: фонологическое хранилище в той части мозга, посредством которой мы можем говорить сами с собой. Даже прочтенные посредством зрения цифры и слова переводятся в фонологический код и сохраняются. Другим хранилищем является сохранение зрительных образов настолько долго, насколько это необходимо для обработки мысли.

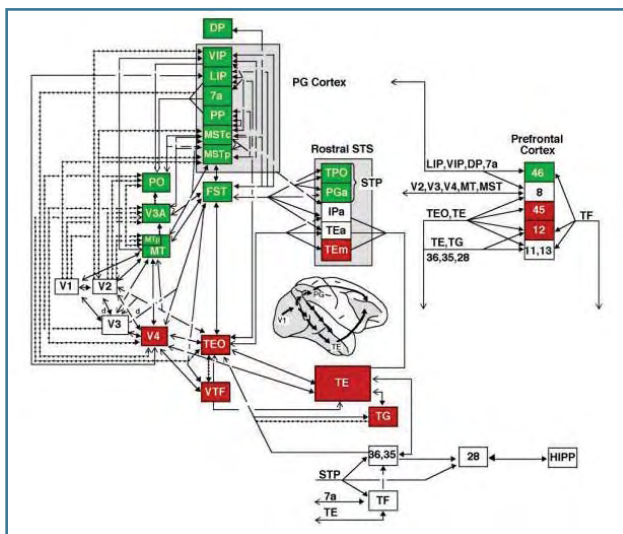
Центры рабочей памяти локализованы в лобной и теменной областях мозга. Исследования мозга (стр. 41) при помощи функциональной ЯМР и ПЭТ выявили слуховую часть рабочей памяти, которая локализована в левой лобно-теменной области, и

и взаимодействует с нейрональными сетями, ответственными за речь, планирование и принятие решений. Именно для обеспечения этих действий хорошее состояние рабочей памяти является просто необходимой. Зрительное хранилище находится в правом полушарии головного мозга (см. конец главы). Так как же развивалась рабочая память? Возможно, что все животные, включая высокоразвитых млекопитающих, не обладают системой памяти, аналогичной нашей, кроме того, кажется невероятным, чтобы первобытные люди запоминали бы телефонные номера! Исследования с маленькими детьми показали, что возможно, эта система эволюционировала с развитием речи. Для четкой, понятной и осмысленной речи требуется использование соответствующих слов и сохранение их правильного порядка в предложении.

Долгосрочная память

Долгосрочная память также подразделена в различных системах, расположенных в различных участках головного мозга, причем каждая из них выполняет соответствующие функции. В общих чертах, информация проходит через ворота сенсорных систем, а затем обрабатывается.

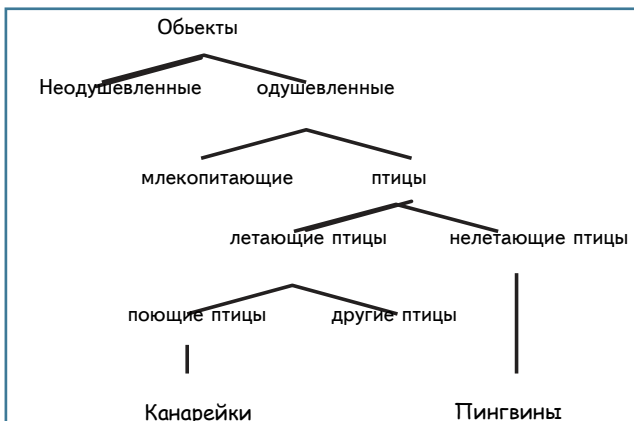
Так, информация от зрительной системы обрабатывается на предмет цвета, формы, идентичности предмета, знаком или предмет или нет, пока не возникнет окончательное восприятие предмета, где и когда он был увиден.



Каскад обработки зрительной информации при поступлении в головной мозг и сохранения для памяти.

Можно по-разному воспринимать эти каскады обработки информации. Так, существуют участки коры, которые только воспринимают образ – благодаря этому мы можем сохранять в памяти и узнавать предметы вокруг нас. Отображением этой системы может быть, например, узнавание знакомых лиц (политиков) на страницах газетных комиксов. Очень близка к этой системе и семантическая память – хранилище фактических знаний обо всем мире. Так, мы знаем, что Париж – столица Франции, а ДНК содержит генетическую информацию в виде двоичного кода.

Основным свойством долгосрочной памяти является то, что запасаемая информация подразделяется на категории, и для поиска необходимой информации мы блуждаем по древообразной диаграмме хранилища. Если бы семантическая память была бы организована так, как некоторые люди хаотично складывают вещи на своем чердаке, то у нас бы возникли громадные проблемы в запоминании всего. К счастью, головной мозг сортирует информацию по категориям, так же, как "одаренные" учителя преподают комплексные предметы в школе, легко создавая такие же структуры среди своих учеников.



Известные нам факты о животных, расположенные в виде дерева. Мы до сих пор не знаем, как головной мозг создает

Мы также приобретаем навыки и эмоциональные чувства относительно предметов. Знать, что пианино является пианино, одно, а уметь играть на пианино - совершенно другое. Уметь кататься на велосипеде является полезным, но осознание опасных ситуаций на дороге - не менее важным. Навыки приобретаются посредством практики, тогда как эмоциональные восприятия происходят очень быстро. Часто на самом деле мы очень быстро обучаемся вещам, представляющим опасность. Оба этих типа обучения называются условными. Специализированные участки головного мозга, ответственные за этот процесс - базальные ядра и мозжечок (навыки) и миндалины (эмоциональное обучение). Приобретение навыков необходимо многим животным для выживания.



Шимпанзе научились выдавливать термитов при помощи палки. Молодые животные учатся этому навыку, наблюдая своих родителей

Провалы памяти и локализация эпизодической памяти в мозге

Последний тип системы запоминания носит название эпизодической памяти. Это аналогично с тем, как вы сохраняете в памяти все события, связанные с конкретным лицом. Запоминание событий существенно отличается от обучения фактам в важном аспекте – события случаются только единожды. Если забудешь, что ел на завтрак (что вряд ли), или что случилось на Рождество (возможно), или же все события, произошедшие в самый первый день в школе (может быть), то их невозможно восстановить, как если бы заново выучить урок. Эта система учится очень быстро, так как обязана так поступать.

Мы многому научились, исследуя неврологических больных с нарушениями эпизодической памяти вследствие перенесенного инсульта, вирусного энцефалита или же опухоли мозга. Благодаря этим исследованиям была выявлена анатомическая организация этой структуры памяти.

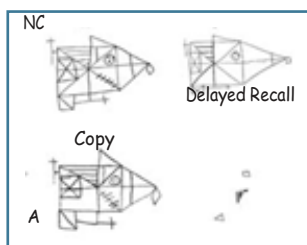
Крайне удивительно, но больные с амнезией могут научиться некоторым вещам, но не могут их сознательно запомнить! Так, они очень быстро могут научиться двигательным навыкам или же чтению наоборот.

Обучение обратному чтению не требует большого промежутка времени, однако в отличие от здоровых, эти больные не могут запомнить, что были обучены этому. В этом и заключается их удивительная диссоциация сознательной осведомленности. Амнезики весьма сознательно обучаются и в дальнейшем неосознанно теряют знания о процессе обучения. Они не в состоянии осознанно восстановить события из прошлого. Повреждения, вызывающие подобную тяжелую картину, могут быть локализованы в различных участках головного мозга – амиллярных телцах в среднем мозге, в таламусе, гиппокампе. Предполагается, что повреждения в этих участках, приводят к поражению формирования эпизодической и семантической памяти.

**“Не так важна сама травма, а то, как через повреждения или болезнь, становится понятным нормальная функция”
(Сэр Генри Хэд, невролог, 20 век).**

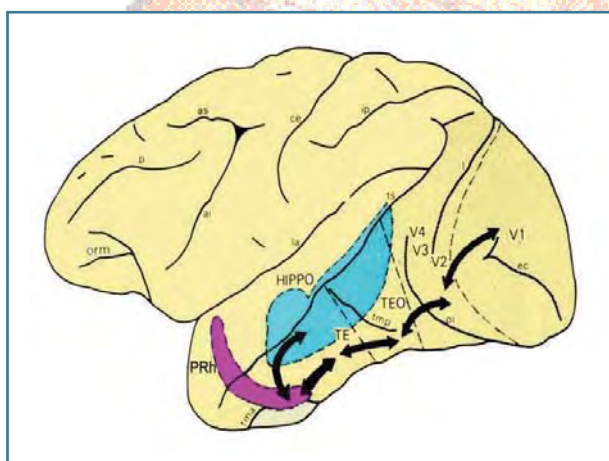
Люди, страдающие амнезией, не могут вспомнить людей, с которыми встретились всего полчаса назад. Они даже не могут вспомнить, ели или должны поест, что и куда положили. Показан комплексный рисунок – они могут его скопировать, но не в состоянии его воспроизвести через 30 минут. Часто они не могут запомнить события, которые предшествовали их заболеванию – это называется ретроградной амнезией.

Такая жизнь теряет все пространственно-временные связи, и часто таких больных описывают как постоянно “только что проснувшихся”. Но эти же люди понимают команды и смысл слов, и даже могут поддержать разговор.



Однако это происходит до определенного времени, и как только возвращаются к теме беседы, выявляется полная изоляция.

Люди с амнезией (A) могут отлично видеть и аккуратно скопировать рисунок, но не могут сохранять его в памяти по сравнению со здоровым контролем (NC).



Две важные структуры эпизодической памяти – перинальная кора (PRH), благодаря которой поддерживается память о прошлом, и гиппокамп (HIPPO), связывающий события и места.

Другие системы памяти

Повреждение в любой части мозга может влиять на системы памяти. Дегенеративные состояния, как при семантической деменции (тип болезни Альцгеймера) могут привести к показательным повреждениям семантической памяти. В начале болезни эти больные полностью способны правильно описать содержание рисунков при эксперименте, тогда как при прогрессии заболевания больной будет сомневаться при рассмотрении рисунка мыши о том, а не собака ли это. Кстати, этот факт подтверждает то, что фактическая информация накапливается по категориям, и информация об одушевленных предметах сохраняется в одном месте, на отдалении от информации о неодушевленных.

Нейробиология памяти

Тщательное изучение неврологических больных помогает в определении локализации функций памяти в мозге, однако понимание биохимических процессов организации памяти требует проведения тщательных лабораторных исследований с экспериментальными животными.

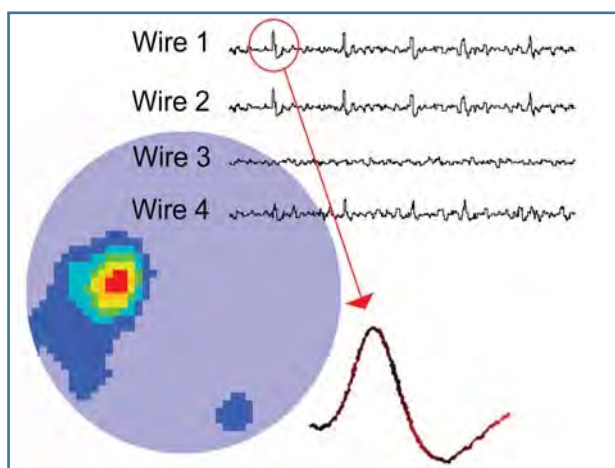
Сейчас многие исследователи мозга верят, что многие аспекты создания тонких нейрональных связей в процессе развития мозга могут иметь решающее значение в дальнейшем, особенно при обучении. Связи, которые развиваются между ребенком и матерью, были изучены на примере молодых цыплят в процессе, называемом импринтингом. Теперь мы знаем

где происходит процесс обучения в головном мозге цыпленка и какие химические транзмиттеры высвобождаются для фиксации "изображения" матери. Это изображение настолько точное, что цыпленок всегда следует исключительно за своей матерью. Молодые животные также нуждаются в понимании того, какая пища безопасна, и посредством собственного опыта учатся различать плохой вкус от хорошего. Этот факт не может быть обусловлен только генетической предрасположенностью - происходит также обучение. При импринтинге или поедании пищи активируются соответствующие рецепторы, приводящие к выработке каскада вторичных химических мессенджеров, которые приводят к активации соответствующих генов и выработке соответствующих белков в клетках мозга, дословно удерживающих память.

Клетки места (Place cells) оказались другим важным открытием. К ним относятся нейроны в гиппокампе, которые активируются лишь тогда, когда животное находится в знакомой обстановке. Различные клетки кодируют различные предметы окружающей среды, таким образом в кодировании всей обстановки занята целая популяция клеток. Другие клетки кодируют направление движения животного. Эти две области вместе координируют движения и направления движения животного. Данный факт особенно важен для выживания в дикой природе, когда животное после поиска пищи должно возвратиться в свою нору, гнездо, итд. Эта навигационная система обучения связана с семантической и эпизодической памятью. У животных возникает устойчивое представление о расположении предметов на их территории - аналогично нашему фактическому обучению об окружающем нас мире. И в этой карте помещаются данные об опасности - где был замечен хищник в последний раз. Клетки места фиксируют больше, чем просто место, они помогают животным запоминать, где произошли события.

Гиппокамп

Нейроны окрашены в черный цвет



Четыре записывающих электрода вокруг клеток гиппокампа выявили нервные импульсы (1, 2 и частично 4) в нейронах, ответственных за поиск места (красное пятно).

Как образуются эти карты у другие следы памяти? Существует мнение, что пластичность синапсов основана на рецепторах NMDA. В последней главе было описано, как активация синаптической пластичности меняет силу связей в сетях нейронов и как это может помочь с сохранением информации. Понимание этих процессов нарушается, когда препараты, блокирующие NMDA рецепторы

взаимодействуют с гиппокампом. Так, например, крысы и мыши могут быть обучены плавать в бассейне и находить спасательную платформу под поверхностью воды. Они используют свои клетки места и клетки направления движения для поиска путей, и используя пластичность NMDA рецепторов, фиксируют в памяти. Были выведены генетически модифицированные мыши без рецепторов NMDA в гиппокампе. У них были зарегистрированы крайне плохая обучаемость и ориентация. В последней главе было разъяснено, что изменения в синаптической щели происходят посредством изменений в возбуждающих AMPA рецепторах. Мы до сих пор не знаем, возможно ли эту концепцию применить касательно памяти – это является предметом интенсивных исследований.

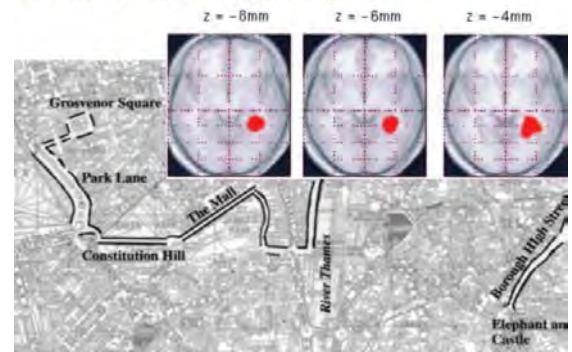


Эта крыса плавала в бассейне и нашла скрытую платформу, на которой и стоит.

Как мы можем улучшить память? Мы все уверены, что было бы очень хорошо, если бы могли увеличить объем или сохранность нашей памяти. Люди постарше часто жалуются на память. Однако, надо всегда помнить что за хорошую память всегда приходится платить. Это происходит потому, что хорошая память – это своеобразный баланс между запоминанием и забыванием. И с выраженным улучшением памяти нам пришлось бы запоминать и тривиальные вещи, совершенно не нуждаящиеся в запоминании. "Инь и янь" хорошей памяти заключается в правильной организации и запоминании важных событий, и забывании неважных. Кажется невозможным, что когда либо будет создан "волшебная пилюля" улучшения памяти, по крайней мере у здоровых. Сама эволюция позаботилась о том, чтобы система была оптимально сбалансирована. Учитывая сказанное, можно предположить, что выраженную забывчивость можно смягчить при помощи лекарств, улучшающих работу рецепторов NMDA и AMPA, или же стимулирующих каскад вторичных-мессенджерных сигналов, которые были выявлены в экспериментах с молодыми животными. Кроме того, применение стволовых клеток также могло помочь при нейродегенеративных заболеваниях типа болезни Альцгеймера, поражающих память. Сегодня именно эти увлекательные направления занимают центральное место исследований в нейронауке. Демографические подсчеты в развитых странах показывают неумолимое старение населения, поэтому схемы лечения, которые могли бы обеспечить независимую старость, будут высоко оценены. Однако, некоторые уверены, что кроме лекарств, необходимо будет применять когнитивную (познавательную) инженерию. Сегодня вы не услышите о ней так часто, как о новых лекарствах.

Передовые исследования

Taxi drivers imagining a route show increased activity in and near the hippocampus



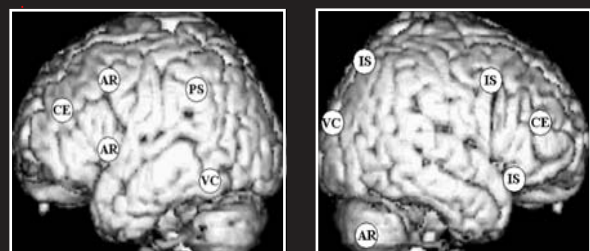
Лондонские таксисты должны отлично знать город, прежде чем развозить людей за плату. Ученые провели функциональную ЯМР томографию головного мозга таксистов и попросили их мысленно представить путь от Мраморной Арки до Слонового Замка, и была зафиксирована активность в правой парагиппокампальной области. Неодинаковые зоны и размеры активации могут приписаны как знанию и запоминанию в памяти карт города, так и другим факторам.

Предполагается извлекать оригинальные методики из накопленных данных о том, как информация накапливается, шифруется, фиксируется и потом используется. Создавая ассоциативные связи, разграничивая уроки обучения, имея так называемые напоминатели мы можем сохранить информацию в памяти. Некоторые пожилые пациенты с плохой памятью высоко оценили систему NeuroPage, которая им напоминала о последующих событиях и распорядке дня. Необходимо отличать различные принципы работы эпизодической памяти и обучения навыкам – вы никогда не научитесь навыку, просто слушая о нем, но сохраните это в эпизодической памяти. Каждый, кто пытается научиться навыку, должен часто практиковаться, также, как старательные ученики учителя музыки.

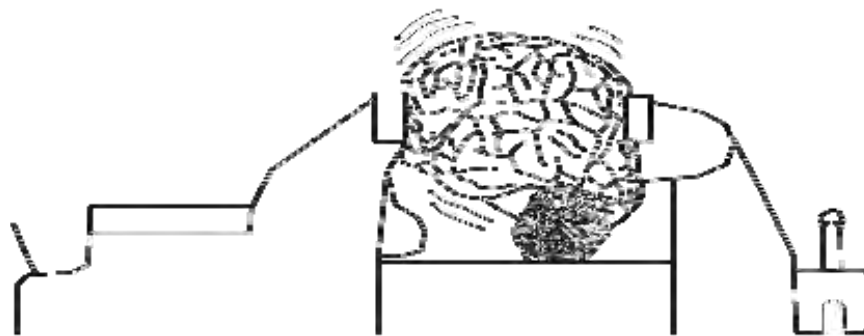
Алан Бэддли разработал идею рабочей памяти, которая включает большое количество различных взаимодействующих систем.



Фонологическое хранилище, хранилище зрительных образов и центральные исполнительные зоны локализованы в различных областях мозга.



Стресс



Стресс поражает даже самых спокойных людей. Мы все переносим стресс – во время экзаменов, спортивных конкурсов, ссор с друзьями или врагами. Почему же так происходит и что является причиной этих неприятных ощущений? Может ли это быть полезным? Что случается когда все идет наоборот? Исследователи мозга только начинают понимать как головной мозг генерирует и координирует химический ответ на стресс.

Что такое стресс и почему мы в нем нуждаемся?

Стресс трудно разъяснить. Это не просто чувствовать себя под давлением, что на самом деле не всегда приводит к стрессу, а состояние несоответствия между тем, что предвкусает тело и мозг и что на самом деле мы ощущаем. Множество проблем имеют психологический характер – отображают проблемы общения с другими людьми, как работаем и соревнуемся за успех, работу итд. Другой тип стресса – физический, как при болезни, переломанной ноге при аварии. Большинство стрессовых факторов имеют смешанный характер: боль и физический дискомфорт при болезни и чувство беспокойства. Стресс является основательным процессом, поражающим все организмы, от примитивных бактерий и протозойных до сложных эукариотов – млекопитающих. В одноклеточных организмах и каждой клетке нашего организма существуют специальные молекулы, которые включают защитную систему при неожиданных внешних стимулах. Так, например, специальные молекулы типа **тепловых-шоковых протеинов** переносят поврежденные белки туда, где они могут быть восстановлены или же безопасно элиминированы, что защищает клетки от токсичности или дисфункции. В нашем организме стресс вовлекает высокоспецифические процессы, помогающие нам бороться с экстраординарными ситуациями. Клеточные механизмы протекции являются своеобразными ячейками в общей системе защиты организма от стресса.

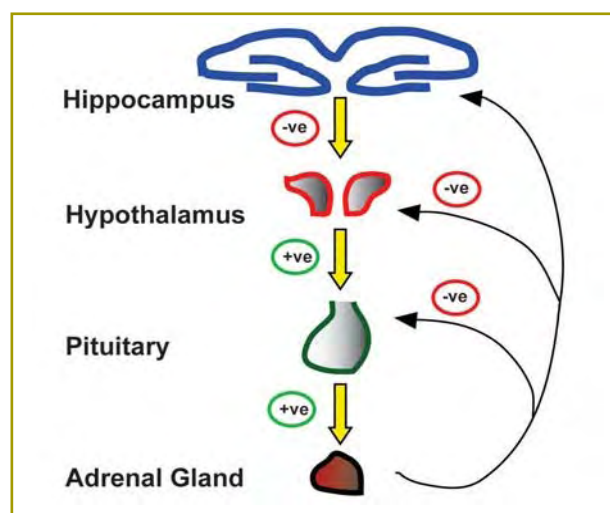
Стресс и головной мозг

Стресс воспринимается через головной мозг, который также координирует ответ организма. Наша когнитивная оценка ситуации в мозге взаимодействует с сигналами от периферических органов – кровотока, гормонов, воспалительными молекулами, итд., а так же от периферических нервов иннервирующих витальные органы. На основании анализа всего этого головной мозг вырабатывает серию специфических и неспецифических ответов. Наше понимание этих процессов связано с нейроэндокринологией. Циркулирующие в крови гормоны находятся под постоянным контролем мозга, который помогает организму справиться со стрессом.

Дать бой или сдаться?

Самый легкий ответ при распознавании стресса дает активация симпатической нервной системы. После получения стрессовых импульсов и формирования соответствующего ответа, головной мозг быстро активирует нервы, исходящие из стволовых центров. Это приводит к выбросу норадреналина и во многих структурах и адреналина из надпочечников. Их совместное действие и решает немедленный ответ в ответ на опасность – бороться или убежать. Мы все испытывали эти ощущения – **мурашки по коже, потение, учащенный пульс, повышенное артериальное давление, чувство страха** – возникающие сразу же после стрессового воздействия. Причиной этого являются рецепторы в наших кровеносных сосудах, которые заставляют их сокращаться и повышать давление, рецепторы в сердечной мышце, усиливающие частоту пульса и приводящие к неприятным ощущениям в грудной клетке. Другие рецепторы в коже приводят к гусиной коже и становлению волос дыбом, в кишечнике – неприятным болевым ощущениям. Эти изменения направлены на концентрацию кровотока в витальных органах, мышцах и головном мозге, и готовят нас или к борьбе, или к побегу.

Гипоталамо-гипофизарные-эндокринные связи (ГГЭ)



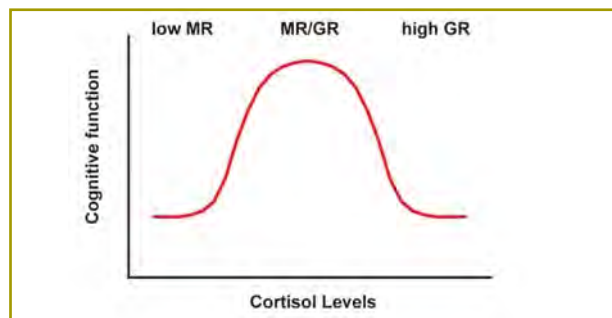
ГГЭ. Гипоталамус (hypothalamus), в центре, контролирует выработку гормонов от гипофиза (pituitary) которые действуют на эндокринные железы (adrenal glands).

Вторая большая система, отвечающая на стресс, и соединяющая тело с мозгом, это ГГЭ. Она объединяет гипоталамус, гипофиз и эндокринные железы посредством кровотока, переносящего специализированные гормоны. Гипоталамус является ключевой зоной мозга, регулирующей большинство гормонов. Он имеет крепкие связи с участками мозга, ответственными за эмоции, включая миндалины, и стволовыми структурами, обеспечивающими симпатический ответ. Благодаря его интегрированной и координированной работе происходит стимуляция следующей составляющей – гипофиза. Тот в свою очередь, вырабатывает адренокортикотропный гормон (АКТГ). АКТГ в свою очередь стимулирует надпочечники для продукции кортизола. **Кортизол** является стероидным гормоном, ключевым в понимании следующей фазы стрессового ответа. Он сразу поднимает уровень сахара и других возможных метаболических источников, включая жирные кислоты. Часто происходит даже сжигание белков, если потребности энергии носят безотлагательный характер, в качестве пищи для мышц и мозга. Кроме того, кортизол поднимает давление и на короткое время приводит к отличному самочувствию. Так, при соло пении на школьном концерте вы сознательно пытаетесь не фиксироваться на беспокоящих вас предметах. Вы пытаетесь, насколько это возможно, сохранить спокойствие. Кортизол даже выключает процессы роста, пищеварения, заживления ран – откладывая их на потом. Даже отключается секс. И последнее – воздействие на мозг. Огромное количество кортизоловых рецепторов обнаружено в гиппокампе, основной структуре обучения и запоминания. Однако кортизол действует на миндалины, приводя к чувству страха и беспокойства. Совместный эффект приводит также к осознанию факторов страха, и даже анализу со стороны гиппокампа на предмет истощения ресурсов обучения. В общем, кортизол является волшебным соком.

СТРЕСС НЕИЗБЕЖЕН. МЫ ВСЕ ЧТО-ТО ПЕРЕНОСИЛИ. ВОЗМОЖНО, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ, ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ, ИЛИ ОБА ВМЕСТЕ.

История о двух кортизоловых рецепторах и поражении гиппокампа

В гиппокампе находится наибольшее количество рецепторов кортизола, назовем их, низким **MR** и высоким **GR** рецепторами. **MR** рецепторы активируются нормально циркулирующими уровнями кортизола в крови, в системе ГГЭ. Благодаря этому поддерживается наш метаболизм и нормальная работа мозга. Однако, когда уровень кортизола растет, особенно по утрам, происходит активация **GR** рецептора. И, конечно же, при стрессе уровень кортизола достигает пиковых величин, активация этого рецептора блокируется и благодаря генетическим программам блокируется активность гиппокампа. Сложим все вместе, и получим колоколообразную кривую. Это и есть классическая крива действия стресса на мозг: немного – хорошо, чуть больше – лучше, слишком много – очень плохо!



Колоколообразная форма действия стресса: слишком сильное воздействие приводит к ухудшению

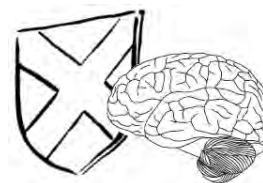
Депрессия и гиперактивность стресс-системы

Избыточное количество кортизола в крови было обнаружено при многих церебральных заболеваниях. В частности, при выраженной депрессии вырабатывается избыточное количество кортизола и недавно опубликованные работы свидетельствуют о том, что гиппокамп уменьшается в размерах. Эти находки позволили предположить, что глубокая депрессия является причиной долгосрочного стресса. Конечно же, еще нет полной уверенности о том, что увеличенное количество кортизола является первичной причиной заболевания, или же последствием сильного психологического потрясения и стресса. Однако показано, что у пациентов, резистентных к классической антидепрессантной терапии, применение блокаторов продукции или действия кортизола имеет выраженный положительный эффект. Кстати, антидепрессанты часто помогают в нормализации ГГЭ. Существуют версии, что это происходит в результате увеличения количества **MR** и **GR** рецепторов в гиппокампе. Исследователи мозга надеются создать более эффективные методы лечения посредством снижения стрессовой гормональной гиперпродукции и изменения порога контролирующей системы мозга.

Стресс и старение

Старение мозга сопровождается снижением его функциональных возможностей, с большими вариациями среди различных лиц. Некоторые сохраняют ясный ум до глубокой старости, другие же – нет. Возможно ли обнаружение молекулярных причин этого? Уровни кортизола у людей с плохими когнитивными показателями несравнимо выше, кроме того, у них имеется поражение высших мозговых функций и уменьшение размеров гиппокампа. Экспериментальные исследования у грызунов показали, что сохранение низких уровней стрессовых гормонов начиная с рождения и даже среднего возраста, предотвращает развитие дефицита памяти в пожилом возрасте. Таким образом, получается, что животные с повышенной гормональной реакцией при стрессе, необязательно максимального характера, при достижении пожилого возраста имеют более выраженные когнитивные нарушения и нарушения памяти. Если эти постулаты применимы к людям, то возможно, что применение специфических препаратов, контролирующих систему ГГЭ, может стать новой методикой лечения депрессии. Стресс является одним из основных проявлений современной жизни, и об этом можно рассуждать долго, но для полного понимания мы должны обсудить иммунную систему.

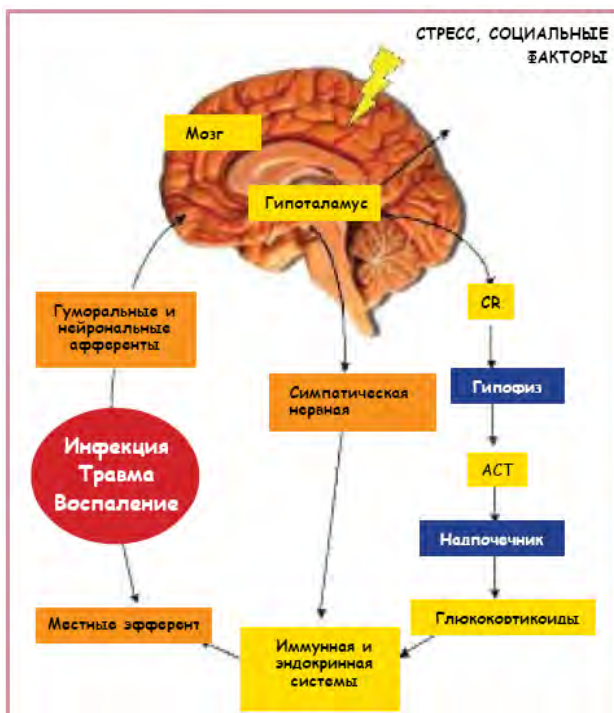
Иммунная система



Всего несколько лет назад мозг считался "иммунно-привелигированным" органом, неподверженным иммунному поражению или воспалению. Конечно же, существование гемато-энцефалического барьера играет значительную отграничительную роль. На самом деле этот "барьер" составляют специальные эндотелиальные клетки в сосудах головного мозга, которые относительно резистентны для проникновения больших молекул или иммунных клеток из крови в ткань мозга. Тем не менее, эта концепция за последние несколько лет была пересмотрена в результате исследований в области взаимодействия головного мозга и иммунной системы. Сегодня нейроиммунология является сферой активных исследований.

Защитники организма

Иммунная система является нашей первой линией обороны при нашествиях бактерий, вирусов, грибов. Эти пришельцы могут вызвать заболевания легкой-средней тяжести – как всем известный насморк, или угрожающие жизни СПИД, менингит или туберкулез. Наша защита действует во многих направлениях – местно с пораженной тканью, которая вызывает отеки, боли, нарушения кровотока, локальный синтез противовоспалительных молекул.



При воспалении включаются многие церебральные и немозговые механизмы.

Обычно при активизации иммунной системы в первую очередь реагируют лейкоциты и макрофаги, и белки острой фазы, которые инфильтрируют место воспаления, производят идентификацию патогенов и их удаление. В дополнение, возникают процессы, которые мы чувствуем – лихорадка, боли и дискомфорт, сонливость, потеря аппетита). Каждый из ответов организма направлен на борьбу с инфекцией, сохранением энергии и помогает восстановлению, но если происходит чрезмерная или длительная активация, то они становятся потенциально опасными. Таким образом, необходим тщательный контроль за реакцией организма!

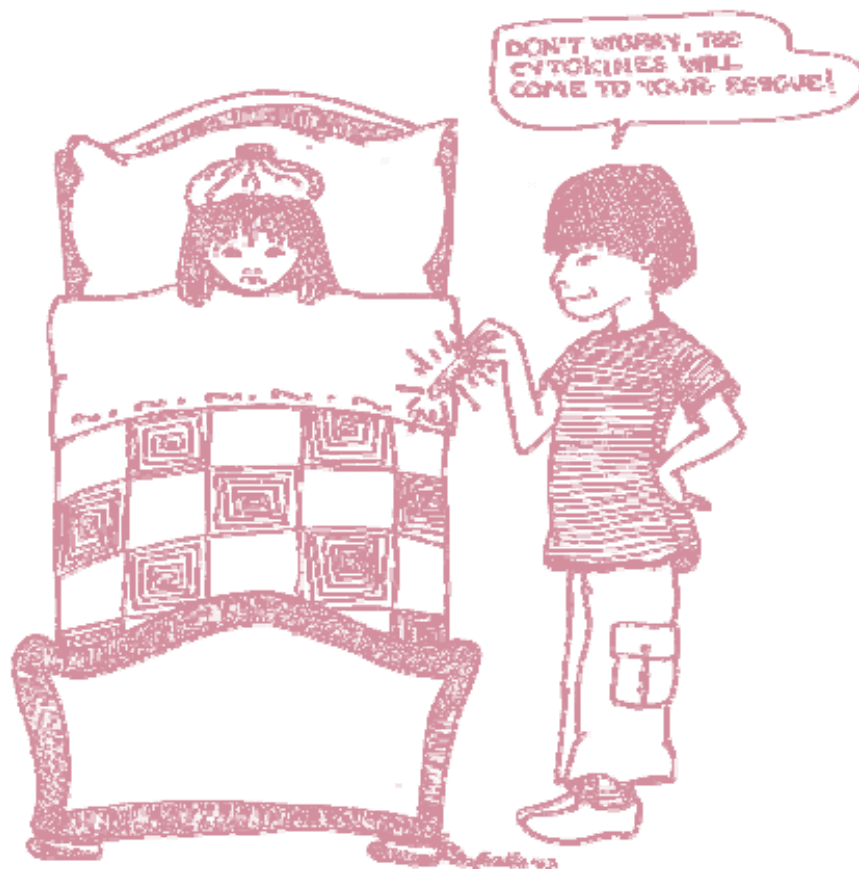
Мозг и защитные ответы

Теория о иммунно-привелигированности мозга в свете новых данных оказалась полностью пересмотрена. Теперь известно, что мозг может анализировать и соответственно реагировать на сигналы иммунной системы от пораженных органов, и, таким образом, теория оказалась ошибочной. Экспериментально показано, что мозг производит каскад иммунных и воспалительных реакций, и действительно активно контролирует иммунный ответ в острой фазе. Многие симптомы заболевания, такие как лихорадка, сонливость и аппетит, прямо контролируются гипоталамусом.

Мозг получает сигналы от пораженных органов как через чувствительные нервы, так и посредством гуморальной регуляции (через циркулирующие в крови молекулы). Предполагается, что невральные сигналы проходят через C-волокна (они же переносят и болевую рецепцию – см. Главу 5) и через блуждающий нерв (от печени – места, где в основном и производятся белки острой фазы). Природа гуморальной регуляции еще окончательно не выяснена, однако предполагается, что среди них важными являются простагландины (на которые действует аспирин), белки комплемента (каскад протеинов, активирующихся для уничтожения внедрившихся клеток). Но, возможно, наиболее важные сигналы приходят от белков, обнаруженных всего 20 лет назад, известных как цитокины.

Цитокины как защитные молекулы

Цитокины являются репараторами организма, их уже известно более 100, и число это еще растет. Обычно эти белки в небольших количествах постоянно продуцируются в организме, но при травме или воспалении резко увеличиваются. К ним относятся интерфероны, интерлейкины, хемокины и фактор некроза опухолей. Многие из них продуцируются непосредственно в очаге воспаления, некоторые из них с кровотоком посылают сигналы другим органам и даже достигают мозга. Именно цитокины обуславливают реакции на заболевание или инфекцию.



Триггерами продукции цитокинов являются продукты бактериального или вирусного происхождения, повреждающие клетки или угрожающие жизнедеятельности клеток токсины, гипоксия. Другим важным регулятором производства цитокинов является мозг, который через нейрональные сигналы на периферию (в основном через симпатической нервной системы) или гормоны (кортизол) может включить или выключить процесс. Цитокины по своей сути – это полипотентные белковые молекулы со специфическим воздействием на иммунную систему. Они стимулируют ключевые компоненты воспаления – отек, изменения кровотока, и выброс второй волны воспалительных молекул. Они воздействуют практически на все органы и системы, включая печень, где они активируют белки острой фазы. Тем не менее, несмотря на то, что цитокины обладают сходными функциями, они также могут существенно отличаться. Некоторые из них наделены противовоспалительными способностями и даже ингибируют про-воспалительные процессы; наоборот воздействуют на клетки-производители; попадают в общую циркуляцию, как гормоны.

Стресс и иммунная система

Мы все слышали о том, что стресс приводит к снижению защитных сил организма и даже может стать причиной болезни. Теперь мы понимаем, что стресс может поразить мозг как через ГЭ систему, так и опосредованно через иммунные взаимоотношения. Стресс конечно же действует на иммунную систему и подверженность к заболеваниям, но некоторые люди при этом расцветают. Существуют типы стресса непреодолимого характера, подавляющие наши защитные силы, например,

**Не волнуйся, цитокины спешат на помощь!*

тяжелая непосильная физическая работа или трагедия. Хотя до сих пор нет полной уверенности, как стресс и иммунитет взаимосвязаны, но представляется, что здесь вновь оказывается вовлеченной ГЭ система. В ответ на стресс фолловый мозг выделяет специфический белок в гипоталамусе, называемый кортикотропный релизинг-фактор (КРФ), последний попадает в гипофиз, и приводит к продукции другого гормона, адренокортикотропного релизинг-фактор (АКТРФ). АКТРФ попадает в кровоток и уже на периферии, в надпочечниках, приводит к синтезу стероидов – кортизола, полипотентного суппрессора воспаления и иммунной функции. Но, необходимо всегда помнить и о том, что существуют и другие нейрональные и гормональные участники, а некоторые формы стресса могут улучшить иммунные возможности организма.

Иммунная и воспалительная реакция в ткани мозга

Недавно проведенные исследования показали, что многие молекулы, включая цитокины, являются активными участниками патогенеза многих заболеваний мозга, включая рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, инсульт. Представляется, что синтез определенных цитокинов может привести к необратимым повреждениям нейронов. Именно поэтому сейчас апробируются новые стратегии лечения, основанные на подавлении синтеза воспалительных цитокинов. Таким образом, возможно, что именно нейробиология позволит восполнить знания в этой области и создать новые эффективные методы лечения болезней мозга.

Сон

З з з з



Каждый вечер мы ложимся в постель и впадаем в сон. Большинство из нас спит по 8 часов в день, что свидетельствует о том, что примерно 1/3 своей жизни мы бессознательно проводим во сне. Если попытаться использовать это драгоценное время на другие нужды – ночные вечеринки или подготовку к экзаменам, то очень скоро ваше тело и мозг посоветуют вам отказаться от этой идеи. Вы можете лишь ненадолго воздерживаться от сна. Ритм сна и бодрствования является одним из фенетически заложенных циклов активности организма. Так почему же это происходит и какие части мозга ответственны за это?

Ритм жизни

Цикл сна и бодрствования является эндогенным ритмом, основанным на чередовании дня и ночи, который в основном создается в первые годы жизни. Этот цикл еще называется циркадным, от латинских слов 'circa' (около) и 'dies' (день). В течение жизни меняется частота сна – новорожденные многократно засыпают и просыпаются в течении суток, дети до 10 лет обычно спят днем после обеда, а взрослые обычно спят только ночью. Освежающий сон всегда полезен – Уинстон Черчилль, премьер-министр Англии во время Второй мировой войны, умудрялся засыпать всего на 5 минут, даже на заседаниях кабинета!

В норме чередование сна и бодрствования частично контролируется клетками гипоталамуса, расположенными над зрительным перекрестом – супрахиазмальным ядром. Нейроны, расположенные здесь, связаны друг с другом необычайно большим количеством синапсов для синхронизации и обеспечения связанной совместной работы, являются частью биологических часов мозга. У людей эти часы слегка отстают от календарных, но зрительная информация о смене дня и ночи постоянно синхронизирует их работу. Это стало известно благодаря экспериментальным исследованиям сна у добровольцев в условиях глубоких пещер, лишенных всяких примет чередования дня и ночи. У них установился суточный режим, составляющий примерно 25 часов.



SCN (A)

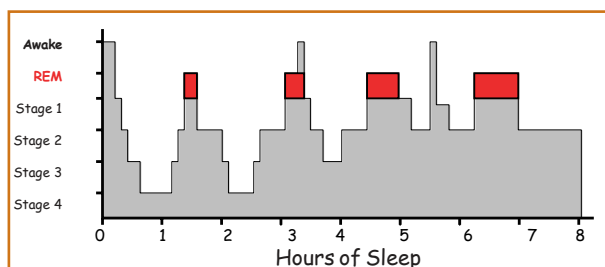
SCN (B)

Супрахиазмальное (SCN) ядро активно днем (A) и неактивно ночью (B).

Стадии сна

Сон по своей сути не такой пассивный процесс, каким кажется. Если установить датчики детекции электрической активности мозга на голову человека, исследуемого в лаборатории сна, то можно выявить значительные последовательные изменения на его электроэнцефалограмме (ЭЭГ). При бодрствовании наша ЭЭГ показывает низко-амплитудную активность, а когда засыпаем, после некоторой беспорядочности, на ЭЭГ постепенно увеличивается амплитуда и снижается частота, и появляются четкие стадии сна, называемые медленно-волновым сном (МВС). Причины этих изменений на ЭЭГ еще полностью не выявлены. Тем не менее, предполагается, что как только реакция нейронов на внешние раздражители становится невосприимчивой, то происходит выраженная синхронизация их работы. Мышечный тонус во сне из-за подавления активности нейронов, контролирующих движения скелетных мышц, резко снижается, однако, функция нейронов, контролирующих дыхание и сердечные сокращения, всегда остается стабильной!

В течение ночи мы во сне циркулируем между разными стадиями сна. При одной из них ЭЭГ становится похожей на бодрствование, а наши глазные яблоки начинают быстро двигаться за закрытыми веками. Это так называемая стадия быстрых движений глаз (rapid eye movement, REM), и похоже, что именно тогда мы видим сны. Если разбудить человека во время REM сна, то он расскажет свой сон, даже тот, кто говорит, что никогда не видит снов (попробуйте поэкспериментировать на своих родственниках!). Сон большинства из нас состоит из 4-6 эпизодов REM сна, у детей он происходит более часто, и даже животные имеют REM сон.



Нормальный 8-часовой сон состоит из различных фаз сна, REM (отмечен красным) фаза регистрируется 4-6 раз за ночь

Депривация сна

Несколько лет назад, американский подросток по имени Randy Gardner вошел в книгу рекордов Гинесса за полное бодрствование в течение 264 часов. Сам эксперимент подвергся тщательному мониторингу и контролю со стороны врачей из

американского флота. Как ни странно, Randy Gardner перенес эксперимент очень хорошо. Основными проблемами (не считая сильного желания заснуть) явились проблемы с речью, невозможность сконцентрироваться, провалы в памяти и галлюцинации. При этом его тело оставалось в прекрасной физической форме, он не стал психопатом или потерял контакт с реальностью. После окончания эксперимента он проспал непрерывно 15 часов в первую ночь, и меньшее количество экстра-часов в последующие ночи. Этот и другие похожие опыты со сном привели к мысли о том, что сон для мозга является более важным, чем для остального организма. Эксперименты на животных также подтверждают эту гипотезу.

Почему же мы спим?

Сон все еще остается одной из неразгаданных загадок нейронауки. Некоторые возражают, что сон для животных является удобной формой сохранения неподвижности и, тем самым, безопасности. Но на самом деле при экспериментах с депривацией сна было выявлено, что REM сон позволяет мозгу восстановиться. Во время первых 4 часов сна именно так и происходит. Возможно, это позволяет перезапустить процессы в мозге, и по аналогии с судом в сухом доке, эти процессы требуют специальных условий – отсутствие необходимости обработки информации от рецепторов на периферии, контролирования тонуса, движений и действий. Исследователи также полагают, что во время сна происходит консолидация полученной за день информации – эссенциальный процесс для памяти.

Как работают ритмы?

Исследование активности нейронов в различных областях мозга при различных стадиях сна привело к любопытным результатам. Было выявлено, что активирующая система ствола мозга вовлекает многочисленные нейротрансмиттеры, в том числе так называемый аденозин, в качестве



** А теперь ты должен заснуть!*

молекулярной цепной реакции, последовательно запускающей и переключаящей стадии сна, благодаря синхронизационным механизмам.

Другой серьезной продвигкой в этом направлении стали изучения нейрогенетиков. Различные гены были идентифицированы в качестве молекулярных компонентов или пейсмейкеров ритма, как зубчатые колеса в ясовом механизме. Большинство работ было проведено на дрозофилах (фруктовых мушках), были идентифицированы два гена – пер и тим – вырабатывающие белки, взаимодействующие друг с другом для регуляции собственного синтеза. mRNA и синтез протеинов происходят рано утром, с аккумуляцией белков происходит их связывание и подавление собственного синтеза. Дневной свет помогает разложить протеины, их уровень падает до такого низкого содержания, что вновь происходит активация генов и синтез белка. Цикл повторяется снова и снова, пока сохраняются жизнеспособные нейроны в культуре. Наши внутренние часы работают аналогичным образом. Так как циркадные ритмы являются "старыми" эволюционными приобретениями, то уже не кажется удивительным, что эти определенные молекулы заводят часы в таких различных организмах.

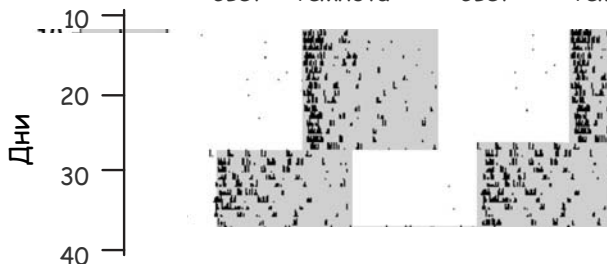
Исследования сна

Свет Темнота Свет Темнота



Нормальные мыши раскачиваются

Свет Темнота Свет Темнота



Мыши-мутанты сразу переключаются

Для понимания молекулярных механизмов циркадных ритмов были выведены линии мышей с подавленной экспрессией генов в супрахиазмальном ядре. Эти VIPR2 мыши нормально существовали и ничем не отличались от своих сородичей в плане чередования дня и ночи. Черные точки соответствуют активности мышей, дневной ритм с ночной активностью показан на сером фоне. Тем не менее, когда время выключения света на 25 день эксперимента было смещено на 8 часов вперед, нормальные мыши адаптировались к новому ритму за несколько дней, тогда как мутантные мыши – сразу же. Эти опыты помогают понять молекулярные механизмы циркадных ритмов и пейсмейкерных генов.

Изображения мозга

Френологи в свое время предполагали, что исследуя нервные на поверхности черепа, они могут понять работу мозга. Несмотря на то, что сегодня эти идеи кажутся смешными, однако идея визуализации мозга завораживала людей в течение многих лет. Теперь мы на самом деле можем заглянуть внутрь черепа благодаря современным технологиям. Современные сканеры на основании различных методов позволяют увидеть нейроны, филаменты, кровоток или энергетический метаболизм в ткани мозга, и их нарушения.

Пути современной техники

В попытках исследовать связи между структурой и функцией неврологи и нейропсихологи достигли в свое время значительных успехов при посмертном изучении мозга. Именно таким образом были идентифицированы корковые центры речи Брока (Broca). Несмотря на успехи, такой подход имел существенные ограничения. Ведь не всегда можно сделать вывод, что потеря функции происходит именно из-за повреждения этой области мозга. Так, дефицит также может возникнуть из-за поражения ассоциативных связей между областями мозга. Кроме того, неповрежденные участки мозга способны в определенной степени перенять утраченные функции – в этом и заключается пластичность. Наконец, крайне редко патологические процессы повреждают всего одну функциональную область мозга, и часто промежуток времени между изучением неврологического статуса пациента и мозговой структуры может занять несколько десятков лет.

Техники прижизненного изучения структуры мозга стали развиваться около 30 лет назад. Возможность функциональной визуализации привлекла особенное внимание неврологов. Ведь стало возможным буквально заглянуть внутрь черепа, увидеть, как человеческий мозг работает, думает, учится и даже видит сны.



Слева: Доходы от продаж альбомов "Битлз" позволили оплатить создание первых мозговых сканнеров.

Справа: Современный ЯМР сканнер. Исследуемый лежит на специальном столе, который проходит через сканирующие магнитные кольца. Процедура занимает от 30 минут до часа.



Как это работает

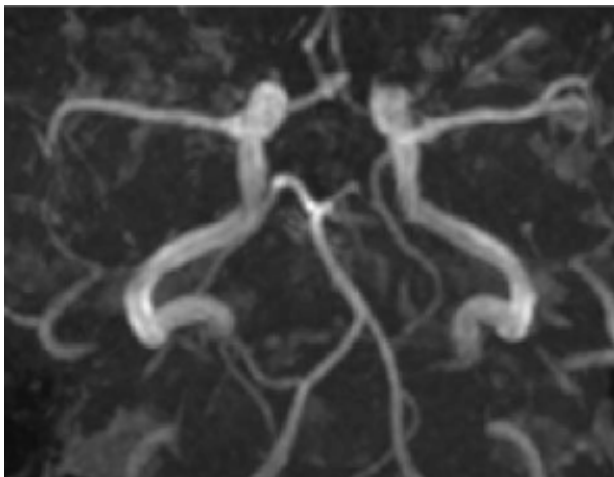
Электрофизиологические техники для мониторинга нейрональной активности основаны на изменениях мембранного потенциала активированных нейронов. Мозг-сканирующая техника основана на энергетических изменениях, возникающих при работе нейронов.

Электрохимические градиенты, переносящие и выносящие заряженные ионы из нейронов (что лежит в основе синаптических потенциалов и потенциалов действия) требуют энергетических затрат, основным источником которых является окисление глюкозы. Кислород и глюкоза доставляются в мозг посредством кровотока. Особенностью церебральной гемодинамики является быстрое увеличение кровотока в активных участках. Современные аппараты измеряют изменения кровотока и используют их в качестве индекса нейрональной активности.

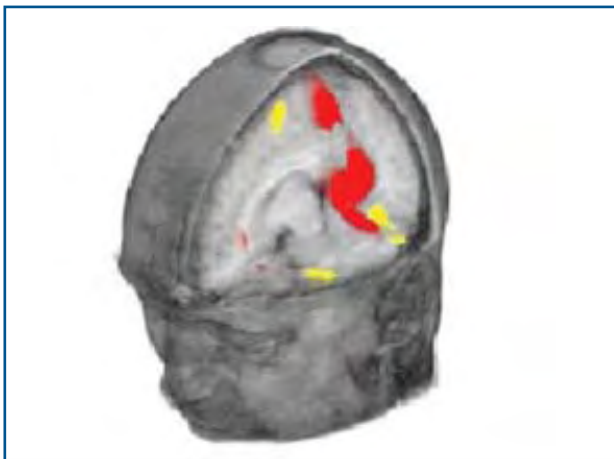
Среди функциональных методов исследования первой была открыта позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ). Эта техника основана на введении радиоактивных меток, специфически соединяющихся с объектом исследования. Кольцевые детекторные установки вокруг головы фиксируют появление, локализацию и постепенное угасание активности изотопов. ПЭТ может быть использована для картирования церебрального кровотока. Эти измерения позволяют четко локализовать функциональные когнитивные, сенсорные и моторные центры мозга. Существуют и недостатки метода, среди которых основным считается применение радиоактивных меток. Это значит, что применение ПЭТ ограничено у детей и женщин детородного возраста, а также ограничена кратность сканирования.

Другая техника, основанная на ядерно-магнитной резонансной (ЯМР) томографии, является неинвазивной и не требует применения радиоактивных субстанций.





Изображения церебральных сосудов, основанные на изменениях в активности кровотока.



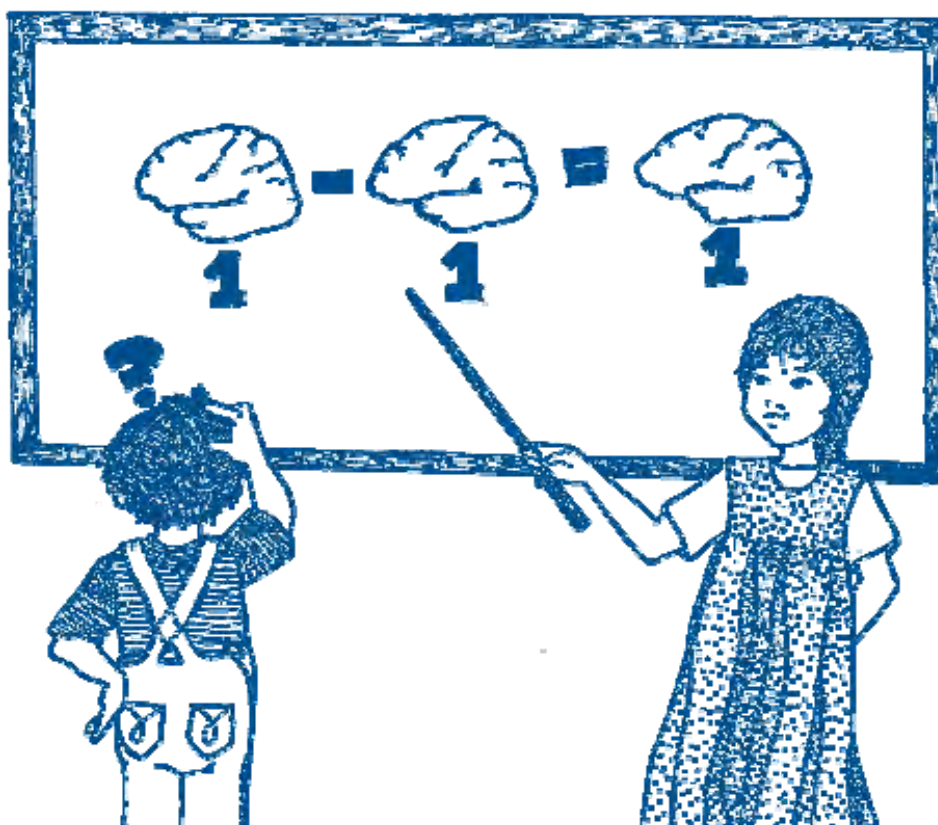
С применением компьютерных технологий можно точно установить места измененного кровотока в головном мозге.

Поэтому для ЯМР томографии нет возрастных ограничений, получаются довольно качественные изображения мозга, а новая техника на основе диффузного тензорного изображения (ДТИ) позволяет верифицировать также ассоциативные тяжи белого вещества, соединяющие различные участки мозга.

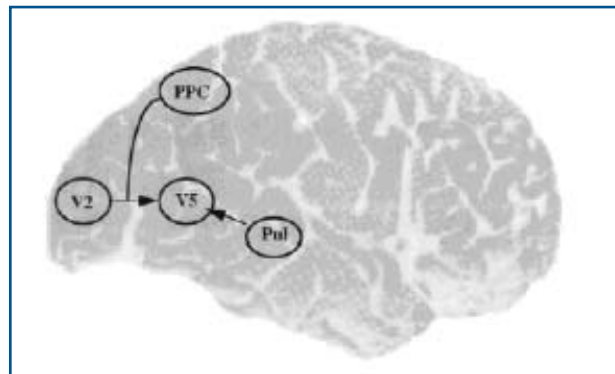
Но наиболее впечатляющим является получение функциональных изображений мозга (фЯМР). Техника исследования основана на разнице в магнетических свойствах оксигемоглобина и деоксигенированного гемоглобина в крови (и сигнал в фЯМР является зависящим от уровня оксигенации кислорода, **Blood-Oxygenation- Level-Dependent signal - BOLD**). Как только увеличивается активность нейронов и начинается ионный поток в энергетических помпах, увеличиваются и траты кислорода и потребности в энергии. Это приводит к увеличению количества деоксигенированного гемоглобина и снижению сигнала, тогда как повышенное потребление кислорода следует всего через секунду за увеличением локальной перфузии. С увеличением кровотока возникает увеличение потребления кислорода, таким образом, возникает относительное увеличение количества оксигемоглобина и увеличение сигнала. Точный механизм увеличения церебральной перфузии еще окончательно не выявлен, однако предполагается что здесь также вовлечены нейротрансмиттеры.

Применение на практике

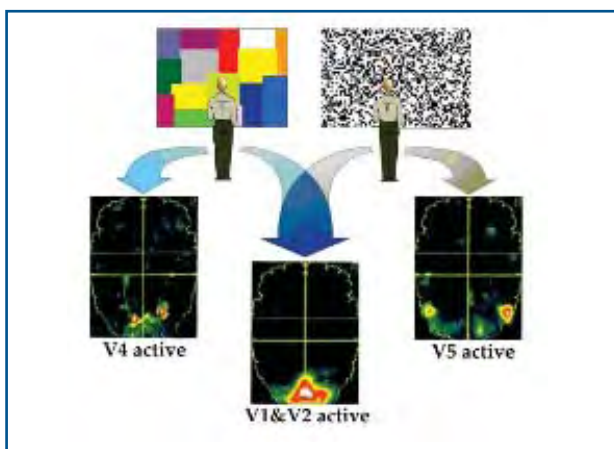
Возможно, вы имеете способности в вычитании чисел. А пытались ли вычитать мозги? Поэтому и мальчик на рисунке внизу так сконфужен. Вычитание мозговых изображений на 2-3 плоскостях предоставляет возможности для анализа. Большинство фЯМР также измеряют BOLD сигналы. При сканировании производится мониторинг поведенческих реакций на различные стимулы. Например, можно подавать зрительные изображения на экран или слуховые стимулы через наушники. И таким образом становится возможным изучение феноменов восприятия, обучения, запоминания, мышления или планирования.



Часто ставятся две похожие задачи, решение которых требует последовательного разрешения каждой. Идея заключается в том, что первая должна включать заинтересованную область мозга, а вторая – нет. Полученные изображения мозга отнимаются друг от друга для получения пикселированного 2D изображения всех изменений, возникших при решении первой задачи. После этого два изображения соединяются друг с другом на компьютере для получения изображения уже в 3 плоскостях (см рисунок на предыдущей странице). Последние достижения техники позволяют измерять и фиксировать даже короткие мысли или же мозговые события (продолжительностью всего в несколько секунд). Сейчас это носит название события-зависимая фЯМР томография. Надежные методы анализа информации позволяют верифицировать изменения интенсивности сигнала во время проведения эксперимента, так что эти тесты статистически достоверны. Сейчас широко используется пакет обработки получаемых изображений под названием статистическое



Активация области V5 указывает на восприятие движения. Информационные связи этой области включают участок V2 коры и пулвинар (Pul) в глубине мозга. Задне-теменная кора (posterior parietal cortex (PPC) контролирует поток информации. Совместная работа обеспечивает эффективное управление.



Лицу перед сканнером показываются многочисленные образы, которые отображаются на зрительной коре, зонах V1 и V2. Использование субтракционных технологий позволило выяснить, что понимание цвета (слева) происходит в V4, когда понимание движения (движущиеся точки справа) активирует V5.

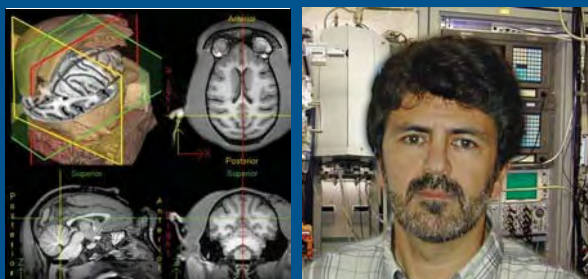
параметрическое картирование (СТПК). СТПК карты часто даются в цвете, где желтым окрашены самые активные участки активности, а синим или черным – наиболее пассивные участки.

Специалисты указывают на 'включение' определенных участков при выполнении задачи. Если испытуемый смотрит постоянно изменяющийся паттерн, у него активируется первичная зрительная кора. Применение движущихся окрашенных паттернов позволило выяснить строение человеческой зрительной системы. Похожие исследования были проведены для других чувствительных систем. Эта локализационная техника позволила идентифицировать участки мозга, вовлеченные в процесс чтения – трансформация зрительного изображения в фонологический код, группирование букв в слова, понимание смысла слов, и тд. Обучающие задачи, включая выявление участков мозга, вовлеченных в рецепцию и ожидание боли, также были исследованы.

Однако, с проведением исследований возникли и сюрпризы. Так, возникла неожиданная неспособность

увидеть активацию медиальной теменной извилины при рутинных тестах на долгосрочную память. Однако, новые парадигмы, включая виртуальную реальность, доказали активность именно этой области мозга при обработке памяти наряду с префронтальной корой и прекунеус. После рассмотрения полученных данных с новыми нейropsychологическими тестами наше понимание системы памяти мозга было пересмотрено. Новые математические техники позволили выяснить, как нейронная активность в различных участках мозга коррелирует для выполнения поставленных комплексных задач – так называемые эффективные связи. Именно эти исследования позволяют понять комплексную работу различных участков мозга в составе "одной команды". Существует надежда, что новые технологии, с мощными магнитами и более качественным изображением, позволят нам выявить динамические связи нейронов и нейрональных сетей во время выполнения совместных действий, мысли и восприятия.

Передовая наука



Nikos Logothetis внес значительный вклад в понимание отношений между активностью нейронов в мозге и экспериментах с изображением мозга. Последние исследования с применением фЯМР и электрических записей показали, что существуют тесные корреляции между синаптической активностью и BOLD сигналами при разрядении потенциала действия. Таким образом, BOLD сигнал является более надежным индексом синаптической активности в мозге, чем измерения потенциала действия. На основании этих исследований BOLD сигнал используется для локализации функций.

Нейрональные сети и искусственный мозг



Настоящий мозг похож на плотное желе. Нейроны, сосуды, заполненные ликвором желудочки, состоят из липидных мембран, белков и огромного количества воды. Вы можете щелкнуть по мозгу пальцем, разрезать его на микротоме, внедрить электроды, исследовать кровоток. Кажется, что изучение мозга твердо закреплено за биологией и медициной, однако, другая точка зрения привлекла пристальное внимание математиков, физиков, инженеров и программистов. Они при своем описании и изучении мозга пишут формулы, создают компьютерные программы и даже устройства, имитирующие работу настоящих нейронов в мозге.

Настоящий мозг имеет высокие адаптационные способности. Он может понять незнакомую речь и позволить принимать неправильные решения. Функции мозга сохраняются на всю жизнь, несмотря на неизбежную гибель клеток, и даже при старении мозг все еще способен к изучению новых "трюков". Современные роботы способны отлично выполнять ограниченную работу, для которой они были созданы – например, сборке части автомашины, и конечно, не могут позволить себе ошибаться.

Настоящий мозг состоит из многочисленных нейрональных сетей. И конечно же, для работы нейронам нужна энергия, а сетям – пространство. В состав нашего мозга входят приблизительно 100 миллиардов нервных клеток, 3,2 миллиона километров "проводов", миллион-миллиарды синапсов, и все это помещено в объеме 1,5 литров, весит около 1,5 кг и потребляет 10Вт энергии. Силиконовый аналог мозга для работы в аналогичном режиме потребовал бы 10 мегаваттов – столько составляет потребления электричества одного города. И конечно же, при этом выделялось бы столько тепла, что силиконовый мозг расплавился бы! Так что нам еще предстоит выяснить, как же мозг так эффективно и экономично работает, и на основании тех же принципов создавать искусственный интеллект.

Твой мозг состоит из 100,000,000,000 клеток и 3,200,000 км проводов, 10×10^{14} синапсов, и все это помещено в объеме 1,5 литров, весит около 1,5 кг, и использует энергию, равную потреблению всего одной лампочки!



Построение мозга в силиконе

Энергетические затраты передачи сигналов от одного нейрона к другому, возможно, явились основными факторами при эволюции мозга. Около 50-80% потребления энергии в мозге приходится на потенциалы действия и синаптическую передачу. Остальное тратится на производство и поддержание. Это применимо как к мозгу пчелы, так и человека. Тем не менее, скорость проведения нервных импульсов (несколько метров в секунду) значительно уступает скорости компьютеров. Такая скорость проведения в процессорах сделала бы их работу невозможной. Биологический мозг сконструирован на параллельных сетях, и большинство нейронов связаны с тысячей других. Мозг в полной мере использует свою 3D структуру для компактной упаковки всех функциональных соединений. В отличие от натурального, даже скромное количество связей на силиконовой пластине ограничено только 2D структурой и размерами пластины. Тем не менее, современные высокоскоростные технологии позволяют передавать несколько сигналов от различных силиконовых нейронов через один провод. Таким образом, инженеры силиконовых нейронов пытаются превзойти соединения биологических нейронов.

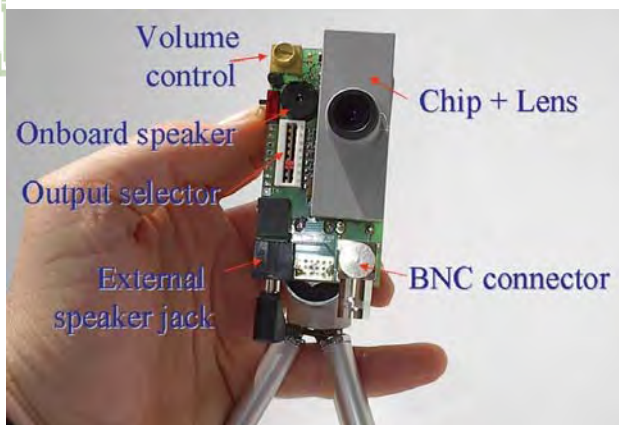
Для снижения энергетических затрат и увеличения скорости биоинженеры стали задумываться о применении аналогового, а не цифрового кодирования. Так, Carver Mead, один из 'гуру' Силиконовой долины в Калифорнии, придумал термин 'нейроморфическая инженерия' для разъяснения переноса нейробиологии в технологию. Вместо цифрового кодирования в 0 или 1, аналоговые сети кодируют изменением вольтажа, как и нейроны в подпороговом состоянии (Глава 3). Подсчеты при этом могут проводиться меньшим количеством действий, как это позволяет физика силиконовых приборов.

Аналоговые компьютеры легко производят примитивные подсчеты – прибавление, вычитание, экспоненты и интегралы, сложные процедуры для цифровых машин. Когда нейроны – биологические или силиконовые – производят подсчеты или принимают решения, они посылают сигналы к другим клеткам. Так как пиковые сигналы энергетически дорого обходятся, в результате эффективного кодирования увеличивается количество информации, уменьшается излишнее количество потребления энергии. Кроме того, использование минимального количества активных нейронов также способствует сбережению энергии. Этот процесс носит название "редкого" кодирования и создает основы другого важного принципа, заложенного в основе строительства искусственных нейрональных сетей.

Силиконовая сетчатка

Одним из простых искусственных копий биологических структур явилась силиконовая сетчатка, улавливающая свет и автоматически приспособляющаяся к условиям освещения. Она связана с двумя силиконовыми нейронами, которые, как нейроны в визуальной коре, улавливают информацию об углах и цветовых контрастах из изображения на сетине.

Нейроны такого прототипа называются **интегрирующие-и-запускающие нейроны** и очень часто используются в нейроморфической инженерии. Свое название они получили из-за того, что добавляют вольтаж подходящего к синапсу сигнала и запускают потенциал действия только при условии достижения пороговых величин. Сами силиконовые нейроны состоят из транзисторов, но для минимизации энергетических затрат они работают в подпороговом режиме. Именно так они действуют как клеточные мембраны настоящих нейронов. Дополнительные транзисторы предоставляют активные потоки, способные превзойти вольтаж- и время-зависимые потоки настоящих ионных каналов. Такая маленькая визуальная система является прототипом больших искусственных систем, находящихся в стадии создания, но и она уже способна показать как будет развиваться наука. Эта система способна выполнить свое предназначение - анализировать направление линий - и нейрочувствительные уже используют силиконовые зрительные системы для проверки оборудования или обучения студентов. И, наконец, самое важное в искусственных системах это то, что они работают в реальном мире, времени и используют небольшое количество энергии.



Линзы камеры установлены на передней панели силиконовой сетчатки.

Искусственные нейронные сети

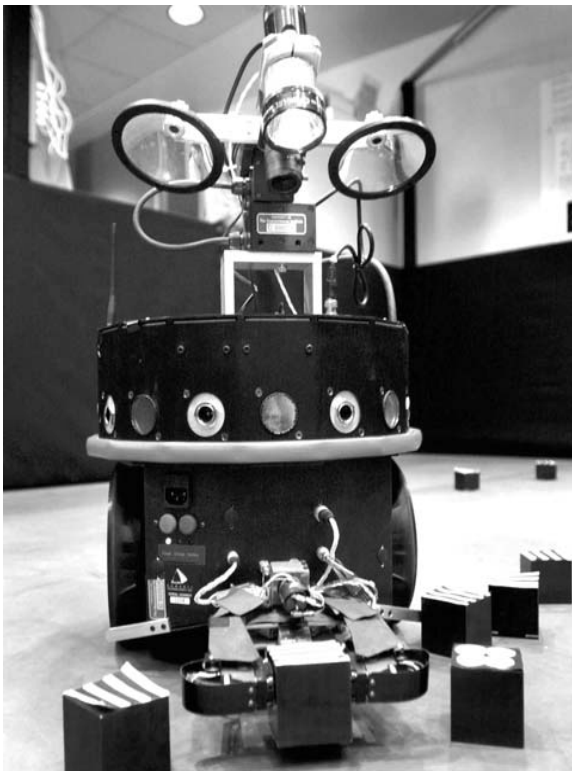
Искусственные нейронные сети (artificial neural networks, ANN) очень часто используются для изучения процессов обучения и памяти. Обычно они базируются на конвенциональном цифровом компьютере, состоят из нескольких простых процессоров, которые высоко интегрированы в сеть. Простой формой ANN является фид-форвард ассоциатор, который состоит из взаимосвязанных слоев для входящих и исходящих сигналов. Ассоциативная память закодирована при помощи модификации силы, связывающей слои таким образом, что новый входящий паттерн анализируется и сравнивается с имеющимся (см. Математический Пазл- ящик на следующей странице). Более комплексная сеть ANN составляет рекуррентную нейронную сеть, которая состоит из одного слоя, где каждая отдельная единица взаимосвязана и все единицы могут служить как проводники входящих, так и исходящих сигналов. Как бы это не звучало странно, но такой дизайн позволяет сети больше сохранять паттерны, чем буквально пару единиц информации. Декодирование аутоассоциативной сети приводит к обнаружению сохраненного паттерна. В сети, состоящей из 1000 единиц можно восстановить около 150 паттернов прежде, чем ошибки в восстановленных паттернах станут слишком большими.

Похожесть ANN и мозга лежит в основе процессов сохранения и обработки информации. 'Знание' о том, что сам процесс происходит в самой системе. Нет дополнительного места сохранения памяти (как процессор цифрового компьютера), для которого арифметический процессор и адреса ячеек памяти разъединены. Вместо этого они обладают адресно-содержимым хранилищем. В ANN информация сохраняется в плотности связей точно так, как синапсы меняют свою силу при обучении. Никакая ANN не запрограммирована для производства какой-либо процедуры. Каждый 'нейрон' внутри системы - тупой, и просто отвечает на входящие сигналы. И все же, они могут обучиться умным вещам. Правило обучения заключается в модификации силы межнейронных связей, как правило, при этом оцениваются входящий и исходящий сигнал, и сравниваются с желанным сигналом. Каждая "ошибка" в сравнении в дальнейшем используется для достижения более близкого к желанному исходящему сигналу. Таким образом сеть сводит неправильные сигналы к минимуму. Это на самом деле работает, только очень медленно.

Ошибки являются важной составляющей - система не может обучиться при безошибочном функционировании. Последнее является признаком переобученной системы: безошибочно работающая система перестает отвечать на стимулы и только при единственном типе стимуляции возможен ответ. Такие системы метафорно называются "бабушки" - по аналогии с мифическими "бабушкиными клетками" в головном мозге человека, которые должны безошибочно реагировать только на появление бабушки! В принципе, это не так применимо в реальном мире, так как обучение новому требует создания отдельной сети. Но надо указать, что ANN способны генерализовать входящие паттерны, с которыми они никогда не встречались в процессе обучения. Они видят взаимоотношения, схватывают ассоциации и обнаруживают повторения в паттернах. И как настоящий мозг, они могут ошибаться! Они все еще способны восстановить сохраненный паттерн даже в том случае, если входящий паттерн неполон и нечист. Этот факт является важной особенностью как биологического мозга, так и искусственных нейронных сетей.

Парадокс современной компьютерной технологии

Парадоксом сегодняшнего дня является факт, что ANN можно симулировать математически на цифровом компьютере. Их применение в реальном мире ограничивается, так как симуляции требуют дополнительного времени, и таким образом, ANN неспособны оперировать в реальном времени. ANN идеальны для вождения автомобиля или управления самолетом, ведь они способны работать даже в условиях, когда какие-то единицы сети выходят из строя. Однако, экспертные системы, заложенные в детерминированное программное обеспечение атопилота, работают на цифровых компьютерах и всегда дублируются. Но если в самолете произойдет серьезный сбой, даже такая экспертная система не сможет овладеть ситуацией, и за штурвал должен сесть человек. Современные обучающие алгоритмы для ANN работают крайне медленно в неотложных ситуациях. И чем больше мы понимаем работу головного мозга, тем реальнее становятся наши возможности в создании искусственного интеллекта, сопоставимого с человеческим мозгом.



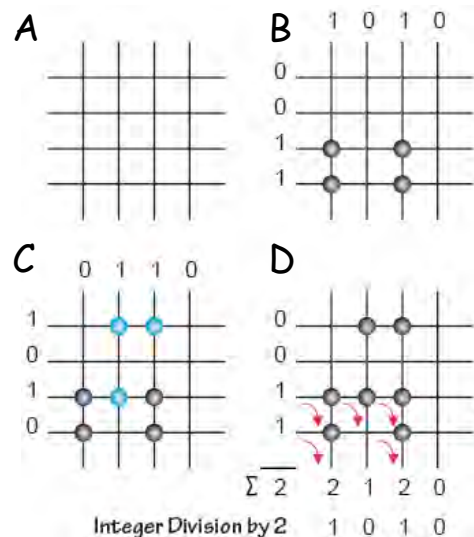
NOMAD - пока еще суетливый, на уже полный мыслей предшественник думающих машин. Его рост составляет 2 фута, тело цилиндрической формы, он имеет "глаза", "уши", "руки" и другие сенсоры для обеспечения навигации. NOMAD отличается от других машин тем, что он существует без закодированных инструкций или правил. Вместо этого он обладает компьютерным мозгом, состоящим из 10,000 "клеток" и более миллиона контактов для обеспечения прецепции и реакций. Он может овладеть новой ситуацией и учиться на ошибках, "пробовать на вкус" окружающий мир - окрашенные кубики. Полосатые кубы обладают электрорепроводимостью, что делает их "вкусными", окрашенные в горошек - не проводят электричества, что делает их невкусными. Путем собственных ошибок NOMAD научился искать вкусные полосатые кубики и избегать окрашенные в горошек.



Математический пазл-ящик

Содержимо-адресная память

Представьте себе перекрещивающиеся 4 вертикальных и горизонтальных провода в контактах в месте перекреста (рис. А). Это и есть матрикс памяти. Информация представлена в виде двоичных чисел (как 0011 или 1010), и синапсы включаются, когда 1 встречается с 1 (В, показано серым). Здесь сохраняется эта пара чисел. Матрица может сохранить другие числа над этой парой, как 1010 и 0110. Окончательный вариант матрицы должен иметь 7 переходников как на рисунке С. Если снова представить первое число - 0011 - окончательному варианту матрицы, ток будет вырабатываться в вертикальных проводах, где локализованы переключатели (D), и вы увидите электрический поток от проводов, в основе пропорциональный числу 2120. Это не число 0011, сохраненное в начале. Но если вы разделите 2120 на количество единиц ($0+0+1+1$ равно 2) с применением интеграционного разделителя, у вас получится 1010. Таким образом, матрица "запомнила" что 0011 идет вместе с 1010, несмотря на наличие дополнительной сохраненной информации над ней. Конечно, вы можете проверить эту работу со второй парой чисел.



Этот тип памяти имеет специальную локализацию - как в компьютере. Вся информация распределена по сети, сохранена в синапсах и может быть востребована в соответствии с содержанием. Проблема такой памяти заключается в том, что насыщение происходит слишком быстро, особенно когда там только 4 провода. Однако, при наличии 1000 пар проводов, матрикс может сохранить множество перекрещивающихся информационных сообщений.

Когда все идет наоборот

Мозг является очень деликатным органом. Происшествия могут стать причиной травмы черепа и развития заболеваний мозга. Последние проявляются огромным количеством симптомов и значительно усложняют понимание болезни. Правильная оценка заболеваний мозга требует наличие клинических навыков у невропатолога, дополнительных исследований и визуализацию головного мозга. Исследования заболеваний мозга даже требуют высочайшую квалификацию. Некоторые болезни – эпилепсия и депрессия – весьма часты даже среди детей и подростков. Другие встречаются реже – шизофрения, характерная для пожилых болезнь Альцгеймера, однако они также приводят к инвалидизации. Некоторые имеют генетическое начало, поднимая вопрос для каждого из нас – а хотим ли мы знать об этом?

Нарушенная сигнализация – Эпилепсия

Во время судорог (эпи-припадка) человек теряет сознание и может упасть, становится ригидным или дрожит. Когда больные приходят в себя, может оказаться, что они укусили свой язык или непроизвольно помочились. После приступа они могут быть сонливыми. Несмотря на большое количество детей судорогами, только некоторые из них в дальнейшем имеют приступы. К сожалению, у некоторых из них приступы встречаются каждую неделю и даже день.

Так что же происходит? Во время приступов происходит увеличения потенциала запуска (firing potentials) нейронами, с последующим периодом сниженной возбудимости. Циклический процесс модулируется ингибиторными (GABA) и активирующими (глутамат) нейротрансмиттерами. Когда снижение возбудимости происходит не полностью, судороги могут запускаться неконтролируемым вовлечением соседних клеток. Это вовлечение может быть локальным (приводя к парциальным судорогам) или распространиться на всю кору (генерализация). При генерализованном припадке нормальный альфа-ритм на ЭЭГ сменяется широкими, медленными, синхронизированными волнами электрической активности при исследовании обеих полушарий (обратите внимание на фон).

Изолированные припадки довольно часты, но рекуррентные судороги – эпилепсия – являются более серьезной проблемой, с окончательно невыясненной непосредственной причиной. У людей с эпилепсией приступы могут быть спровоцированы усталостью, голодом, низким уровнем глюкозы в крови, алкоголем или быстро сменяющейся картинкой на экране телевизора.

Эта картинка соответствует ЭЭГ при судорогах



Исследования нейронауки внесли два существенных вклада в улучшение качества жизни больных с эпилепсией. Во-первых, с пониманием процесса передачи возбуждения, мы можем создать лекарства, снижающие судорожную активность, но не действующие на нормальную мозговую активность. Старые препараты такой селективностью не обладали. Во-вторых, получение высококачественных изображений мозга может точно локализовать источник судорог. И тогда создаются предпосылки для хирургического удаления поврежденной ткани, генерирующей патологические импульсы, и производится оперативное лечение эпилепсии.

Головная боль и мигрень

Большинство людей испытывают головную боль. Обычно она бывает вызвана напряжением мышц и не опасна. В более редких случаях, особенно когда головная боль приходит очень быстро или сопровождается рвотой или кожной сыпью, то надо искать серьезную причину. В этом случае боль может быть обусловлена раздражением или растяжением менингеальной оболочки.



Более обычной причиной головной боли может быть мигрень. При этом возникает боль в половине головы, тошнота, дискомфорт от яркого света или громкого шума. Некоторые люди испытывают мигренозную ауру в виде мигающих вспышек света или линий, обычно возникающих задолго до начала головных болей.

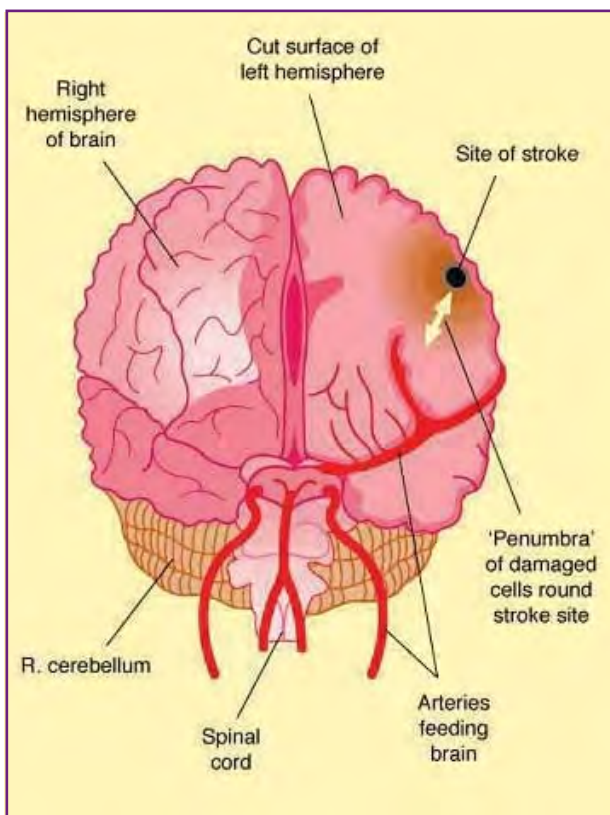
Теперь выяснено, что причиной мигрени являются сосуды мозга. Визуализация мозга выявила повышенную активность именно в сосудах при мигрени. В ответ на это, происходит кратковременное увеличение кровотока (что и проявляется вспышками света), сменяющееся угнетением (проходящая слабость). В последние десятилетия появились инновационные препараты для лечения мигрени, основанные на полученных новых данных о физиологии развития мигрени – серотониновых рецепторах.

Новый класс препаратов - триптанов - был предложен для взаимодействия с серотониновыми рецепторами и остановки мигренозного приступа даже в развитии. И это тоже - другой факт о большом вкладе нейронауки в улучшение жизни миллионов людей во всем мире.

Недостаток энергии - инсульт

Когда у человека внезапно развивается слабость половины тела, то часто причиной этого состояния является инсульт, поражающий противоположную половину мозга. Баланс, чувствительность, понимание и продикция речи также могут поражаться. Иногда эти явления со временем улучшаются или проходят, однако инсульт все еще остается частой причиной смерти и инвалидности. Инсульты происходят в различных участках и имеют разные размеры, и последствия инсульта во многом зависят от того, какая область мозга поражается.

При инсульте прекращается подача энергии в определенную область мозга, а клеткам мозга необходимо питание для работы и выживания. Питание (кислород и глюкоза, вместе образующие АТФ) доставляется по 4 основным артериям мозга. Эта энергия (см главы 2 и 3) необходима для обеспечения потока заряженных ионов, который лежит в основе электрической активности нейронов. Примерно 2/3 нейрональной энергии потребляет фермент Na/K АТФаза, который перезаряжает натриевые или калиевые каналы после действия потенциалов действия.



Повреждение мозга при инсульте и очаг ишемической пенумбры

При транзиторной ишемической атаке (ТИА) происходит преходящее нарушение кровоснабжения и доставки АТФ. Нейроны, таким образом, не могут перезаряжать ионные градиенты и создавать потенциалы действия. Так, если прекратить доставку крови к левой моторной коре, то правые рука и нога могут парализоваться. Если быстро восстановить приток крови, то нормальная функция нейронов восстановится и моторные нарушения пройдут. К счастью, при ТИА перманентных повреждений мозговой ткани не возникает.

Инсульт более серьезен. При прекращении притока крови на длительное время повреждения становятся необратимыми. В отсутствие АТФ клетки неспособны поддерживать гомеостаз, набухают и лопаются. Нейроны при этом могут спонтанно деполяризоваться, высвобождая потенциально токсические продукты, например глутамат. И глиальные клетки, обычно убирающие излишки глутамата через АТФ-зависимые помпы, также перестают работать. И в условиях отсутствия энергии жизнедеятельность мозговых клеток ставится под серьезную угрозу.

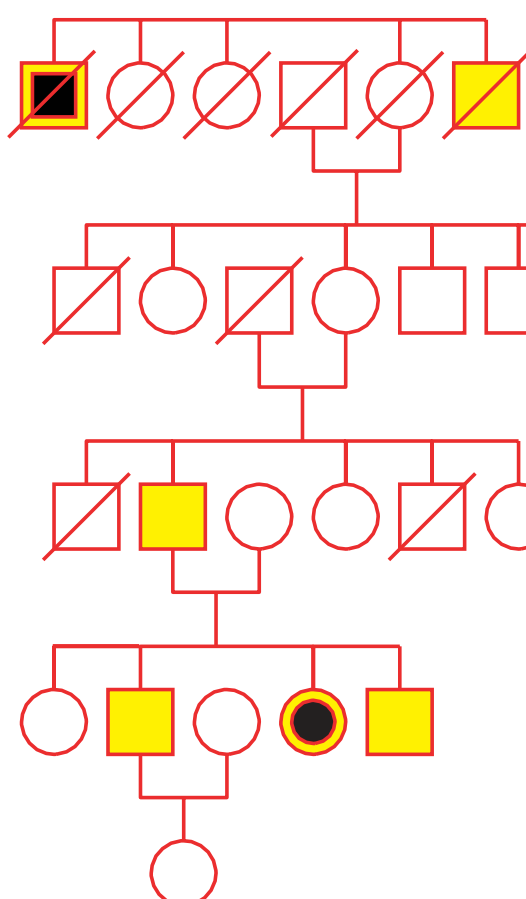
С детальным пониманием процессов, развивающихся при инсульте, стало возможным создание новых методов лечения. Так как часто причиной инсульта является тромб, то применение нового препарата, растворяющего тромб - тканевого активатора плазминогена (tissue plasminogen activator, ТРА) - может помочь быстро восстановить кровоток. Чем раньше будет применен ТРА для лечения, тем выраженнее будет эффект. К сожалению, близкие больного не сразу понимают, что происходит с ним, и драгоценное время для начала терапии бывает потеряно.

Другим возможным лечением может быть применение препаратов, которые блокируют нейротрансмиттеры, включая токсические уровни глутамата. Они могут блокировать как рецепторы, или внутриклеточные сигнальные пути, запускаемые глутаматом. Большинство лекарств все еще находится в стадии создания или изучения, и, к сожалению, их эффективность при инсульте еще не доказана.

Генетические болезни

У врачей существовал большой список диагнозов, на греческом или латыни, для разъяснения типа болезни или пораженной области мозга, например "париеальная апраксия". Однако выявление генетических основ многих заболеваний существенно изменило эту тактику. Для многих наследственных заболеваний оказалось, что проблемы обнаруживаются везде.

Так, некоторые наследуют проблемы с контролем над тонкими движениями, и со временем у них появляется и увеличивается беспокойство в ногах. Теперь мы знаем, что за развитие спино-цереbellарной атаксии ответственен конкретный ген. Теперь нейрогенетические исследования приходят на помощь многих подозрительных случаях и позволяют верифицировать диагноз с большей уверенностью.



Неспособность к обучению

Шизофрения

Воспаление - Рассеянный Склероз

Рассеянный Склероз - это болезнь молодых людей. Основными признаками являются повторяющиеся эпизоды слабости, онемения, двоения в глазах или нарушения баланса, которые продолжаются в течение нескольких недель до восстановления, иногда полного. Это циклическое течение между болезнью и улучшением является типичным для рассеянного склероза.

Рассеянный Склероз обусловлен воспалением в нервной системе, которое то затухает, то возгорается снова. Наша иммунная система создана для борьбы с инфекциями, вызванными бактериями или вирусами. Иногда иммунная система ошибается и начинает атаки на здоровые ткани. Эти состояния называются аутоиммунными болезнями и могут повредить любую ткань. Если возникают атаки на миелин, то в результате воспаления происходит процесс демиелинизации. Со временем воспаление стихает, миелин восстанавливается, утраченные функции возвращаются. У многих людей первый приступ демиелинизации остается единственным, однако у некоторых эти приступы возвращаются и поражают другие, новые участки мозга.

Так как нам еще полностью не ясно, что запускает воспаление при рассеянном склерозе, мы не можем его остановить. Однако мы знаем, что применение стероидов и подавление иммунной системы помогает подавлять атаки. Некоторые предлагают постоянно подавлять иммунитет препаратами типа азатиоприна или β -интерферона, однако до сих пор существуют серьезные сомнения в их эффективности.

Иммунная система также может атаковать синапсы, где происходит нейромышечная передача - приводя к **миастении**, или же сами периферические нервы - приводя к развитию **синдрома Гийена-Барре**.

Генеологическое дерево, выявляющее семейную расположенность к шизофрении или нарушениям обучаемости. Обратите внимание, что иногда целое поколение не подвержено заболеванию.

Болезнь Гентингтона (названная по имени впервые описавшего врача) - нейродегенеративное заболевание, ассоциированное с неконтролируемыми движениями туловища. Происходит в результате повторяющейся мутации в одном из самых широких генов человеческого генома - гентигтине. Раннее начало **болезни Паркинсона** (заболевания, приводящего к медлительности, ригидности, тремору, деменции) возникают в результате проблем с паркин-геном. Помогая с диагностикой, генетическое тестирование может дать информацию о риске развития болезни или передаче ее по наследству.

Однако, все оказалось не так просто, один и тот же ген может стать причиной развития различных болезней у разных людей, и наоборот, поражения различных генов могут проявиться одинаковыми болезнями. Понимание процессов, которые обуславливают эти изменения, как взаимосвязаны генетическая информация и окружающий нас мир, является важным шагом в развитии новых научных достижений и открытий.

Дискутабельные вопросы

Если бы вы узнали, что у вас может развиваться генетическое заболевание, чтобы вы захотели узнать наверняка? Было бы правильно верифицировать ген перед родами и производить аборт в группе риска? Что вы думаете о тех продуктивных годах жизни, проведенных до развития болезни?



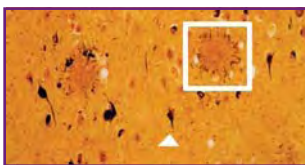
Жаклин дю Пре - известная музыкантка, которая заболела рассеянным склерозом.

Нейродегенерация – Болезнь Алцгеймера

Наш мозг определяет кто мы есть: как мы реагируем на различные ситуации, на кого влюбляемся, чего боимся и что помним. Эти основные качества человеческой натуры просто обнажаются, когда мозг поражает прогрессирующее заболевание, известное как болезнь Алцгеймера (БА). БА является формой деменции – глобальной потери когнитивных функций, которая поражает примерно 5% у 65-летних и 25% старше 85. Это крайне тяжелое заболевание: начинается с поражения памяти и прогрессирует до потери персонализации и смерти. Наблюдать своих любимых в этом состоянии является исключительно трудным для родственников. В редких случаях больные даже не узнают их, и нуждаются в ежедневной постоянной посторонней помощи. Соответственно, драматически меняется и жизнь ухаживающих за больными с БА.

“Отец не узнает меня сейчас. Кажется, он больше никогда меня не узнает. Он злится и напуган, не думаю, что он понимает, что происходит вокруг него. В начале, он казался просто забывчивым, терял вещи. Потом стало хуже. Он мне ложился спать, казалось, он не знает, который час и где он находится. Теперь он потерял контроль над кишечником и не может самостоятельно есть и одеваться. Мне так трудно.”

Что же происходит? Как только БА развивается, происходит гибель клеток мозга: кора истончается, а желудочки увеличиваются. Диагноз обычно ставится прижизненно на основании характерных клинических признаков, однако может быть подтвержден только при микроскопическом исследовании мозга, при наличии потери клеток, отложения специфических амилоидных белков с образованием амилоидных бляшек, и хаотично расположенных канатовидных белков – фибриллярных тяжей. Современные исследовательские проекты направлены на раннее выявление БА, дифференциальную диагностику с похожими состояниями, например, депрессией.



Окрашивание выявляет амилоидные бляшки (указаны в квадрате) и тяжи (указаны стрелкой).

И снова, генетика предоставила нам некоторое понимание болезни с выявлением мутаций в генах, синтезирующих амилоид-прекурсорный белок, и пресенилины (которые синтезируют ферменты, которые угнетают прекурсорные белки). Наследование вариаций гена апопротеина Е (апоЕ), апоЕ-4, также является важным фактором риска. Тем не менее, генетические факторы не являются единственными: факторы окружающей среды, токсины, травматическое повреждение мозга, также играют важную роль в развитии БА. Генетические факторы важны, так как были выведены генетически модифицированные линии лабораторных животных, мышей,

болезнь которых имела одинаковые клинические проявления. Результаты исследований на этих животных интерпретировались весьма осторожно, однако и этого оказалось достаточным для начального понимания биологии заболевания.

Лечения, которое бы приостановило развитие БА, до сих пор нет, однако крайне желательно и необходимо. Именно здесь по-настоящему оцениваются лабораторные исследования. Известно, что нервные клетки, утилизирующие химический трансмиттер ацетилхолин, частично уязвимы при атаках. Лекарства, которые поддерживают действие оставшегося ацетилхолина посредством блокирования эффекта ферментов, разрушающих этот нейротрансмиттер в обычных условиях, имеют скромный терапевтический эффект как у экспериментальных животных, так и у больных с БА. Однако эти лекарства не могут замедлить прогрессию все еще неизлечимой болезни. Совмещение генетических предпосылок и понимание связи между биохимией мозга и психологией, знание механизмов поражения клеток, создают предпосылки для эффективного лечения БА.

Депрессии

Возможно, некоторые удивятся, когда узнают, что депрессия и деменция (нейродегенерация) – закадычные друзья, однако мы уже знаем, что больные в состоянии сильной депрессии теряют клетки мозга.



Депрессивные заболевания существенно отличаются от плохого настроения, которое мы все время от времени испытываем. Это на самом деле серьезное заболевание, когда плохое настроение длится неделями и месяцами. В конце концов больные с депрессией страдают так, что готовы умереть и даже убить себя.

При депрессии развиваются характерные симптомы: нарушенный сон, сниженный аппетит, пониженное внимание, потеря интересов. К счастью, это состояние полностью излечимо. Антидепрессанты, которые увеличивают эффект нейромодуляторных трансмиттеров (серотонин, норадреналин) могут очень быстро, в течение недель, излечить болезнь.



Винсент ван Гог, художник-импрессионист, страдал от сильной депрессии

Специализированные психологические разговорные терапии также эффективны, и сочетание химического и психологического лечения может быть особенно полезным. Показано, что в течение жизни каждый пятый переносит депрессию.

Хроническая депрессия приводит к нарушению баланса и контроля над стрессом, производством гормонов, например, кортизола.

Эти гормоны считаются полезными (глава 12), тем не менее, при хронической активации гормоны стресса могут повредить клетки мозга, особенно в лобно-теменной области мозга. Недавно было показано, что анитдепрессанты способствуют интеграции церебральных клеток и увеличивают скорость нейрогенеза в гиппокампе. Следуя этому направлению, с применением лекарств можно добиться нейропротекции клеток мозга при стрессе.

Шизофрения

Другое психиатрическое заболевание, которое объединяет нарушения химии и структуры мозга, носит название шизофрения (Ш). Ш-прогрессирующее тяжелое заболевание, поражающее одного из 100. Обычно заболевание начинается в молодости и считается, что Ш забирает больше жизней, чем онкологические заболевания.

Основными симптомами Ш являются делизии (вера в ненормальные – обычно невозможные в природе вещи) и галлюцинации (нарушения восприятия, когда больные переживают ненормальные чувствительные ощущения, слышат голоса). Обычно возникает прогрессирующее снижение когнитивных функций, социальной адаптации и трудоспособности.

Состояние весьма неправильно понимается: нет ничего общего с "удвоением личности", а страдающие Ш далеки от насилия. На самом деле, большинство людей с Ш больше напугано, чем представляет опасность. Существуют четкие генетические факторы развития Ш, однако всегда надо помнить и о стрессе и окружающей среде. Однако, несмотря на все психологические изменения, Ш является первичной церебральной патологией. Уже давно известно, что при этом возникает расширение желудочков мозга и поражение активности лобных долей.

"Сначала мы не понимали, что происходит с нашей дочерью Сюю. Она на отлично проучилась первый год в университете. Потом она изменилась – стала тихой и отрешенной, пока была дома, совершенно наоборот ее прежнему поведению. Перестала встречаться с друзьями, потом перестала ходить на занятия и весь день могла пролежать в постели. Потом в один день она сообщила, что получила специальное послание о том, что она обладает силами, а спутники контролируют ее речь при помощи телепатии. Она смеялась без причины, потом могла плакать. Было очевидно, что она серьезно больна. Она заявила, что может слышать голоса и все вокруг обсуждают ее. Оказалось, что она страдает от шизофрении.

В первый раз она провела в госпитале около двух месяцев. Теперь она регулярно принимает лекарства. Несмотря на то, что она перестала говорить о спутниках и голосах, она не проявляет большого интереса к окружающему миру. Она не смогла продолжить учебу в Университете, и даже немного проработала в местном магазине, однако из-за повторной двухнедельной госпитализации потеряла работу. Она уже не прежняя."

Препараты, которые блокируют допаминовые рецепторы, могут снизить частоту и выраженность симптомов, однако неспособны излечить Ш. Последние исследования свидетельствуют о том, что при экспериментальном применении амфетаминов возможно обнаружение дефектов синтеза допамина у больных с Ш. Однако, еще многое предстоит выяснить: посмертные исследования головного мозга выявили, что уже при развитии возникают нарушения организационных связей нейронов, мальфункция нейротрансмиттерной системы глутамата.

Наши усилия по пониманию природы душевных заболеваний представляют собой последний рубеж медицинской нейронауки. Многие организации, такие как Medical Research Council и Wellcome Trust, своей прерогативой на последующие 10 лет установили исследования душевного здоровья. Весьма важный проект, осуществляемый сейчас, собирает все данные о генетике и визуализации мозга в семьях с риском развития Ш. Построение моста над пропастью от "молекул до койки больного" остается одним из самых заветных научных стремлений.

На рубеже науки



Проспективное исследование Ш

Большинство исследований неврологических или психиатрических заболеваний производятся над уже заболевшими людьми. Исследователи в Шотландии используют генетическую информацию для изучения членов семей, которые находятся под риском развития болезни. Сканирование мозга, тщательное менальное тестирование, измерения физических показателей производится через определенные интервалы для определения маркеров развития болезни. Эта информация особенно важна для создания новых методов лечения.

Нейроэтика



Давным давно (совсем как в сказке) существовали четкие различия между наукой и технологиями. Ученые занимались поиском истины, и очень часто наградой для них было "удовольствие от открытия". Инженеры и технологи воспользовались плодами научных открытий и применили их для изменения мира, в котором мы сейчас живем. Как бы то не было, но современные ученые все более информированы о социальном контексте их изучения и как этот контекст может влиять на их исследования.

Вопросы относительно влияния нейронауки на общество являются проблемой исследования нейроэтики – перекрестка нейронауки, философии и этики. Так, это касается и вопросов о том, как открытия в области исследования мозга действуют на наше самопонимание как человека (нейрональные основы моральности), развитие социальной политики (образовательный потенциал ребенка), и как проводится сам эксперимент (использование лабораторных животных, человеческие субъекты в исследовании). И как нейроисследователи должны представлять плоды своих изысканий для широкой общественности.



"РАЗМЫШЛЕНИЯ О МОЗГЕ КАСАЮТСЯ ВСЕХ НАС.
ЭТО - БУКВАЛЬНО - ГОЛОВНАЯ РАБОТА"

Зак Холл, Калифорнийский Университет

Социальный контекст

Несмотря на то, что некоторые нейроисследователи предполагают, что их концепции не имеют общего с социальной реальностью, однако это далеко не так. В 17-ом веке Декарт (Descartes) использовал гидравлическую метафору для объяснения как мозг управляет мышцами – он позаимствовал идею из водных инженерных сооружений одного французского замка. На пороге 20-ого, индустриального века, нейропсихологи для объяснения мозга предлагали идиомы типа "заколдованные очертания", а чуть позже – огромная "телефонная станция". Сейчас, в начале 21-ого века, мы все чаще используем компьютерные метафоры, например, "церебральная кора работает как частная всемирная паутина". Конечно, применение идиом является своеобразной попыткой как разяснить комплексные идеи, так и понять работу мозга.

Исследователи мозга могут и заниматься вопросами, которые отрешены от повседневных проблем. Часто этот побег в абстрактный мир похож на монашеское самоотречение в поисках истины. Однако работает ли ученый над ионными потоками, которые приводят к возникновению потенциала действия, или как химические мессенджеры высвобождаются и действуют, или как активация клеток в зрительной коре представляет зрительный мир, – многие вопросы современной нейронауки могут быть определены и разяснены.

Но настоящий мир всегда рядом. Как только мы поймем работу химических трансмисмиттеров, то совершенно естественным кажется поиск умных лекарств, которые помогут улучшить нашу память. Некоторые могут подумать о создании нейротоксинов, которые прервут развитие критических процессов, как некоторые энзимы-ингибиторы.

Если бы существовало лекарство для сдачи экзамена, приняли ли вы его? А есть ли тогда разница между атлетом, принимающим стероиды для улучшения результатов, и лицом, принимающим антидепрессанты?

Не менее витиеватые этические дилеммы связаны и с будущим визуализации мозга. Например, кажется возможным, что скоро техника поможет различать истинные воспоминания от ложных.

Разница в ответах бывает настолько велика, что может быть, в один день в судах будет принято решение направить на сканирование мозга, своеобразные "мозговые отпечатки пальцев", которые позволят установить надежность свидетельств. Возможно, что в один день мы заговорим о когнитивной частной собственности.

Все новые данные о мозге во все времена заставляют пересмотреть наше собственное восприятие. Существует довольно веские идеи о том, что эволюция мозга имеет много общего со социальным сознанием. Показано, что моральность и совесть весьма близко связаны с областью мозга, ответственного за эмоции, и генерирующего чувства награды и наказания, а все они вместе составляя эволюционную этику. Понимание этих процессов может нам помочь действительно понимать друг друга, чувства и желания других. Построение этих идей на наших пока примитивных концепциях о нейрональной пластичности может иметь большое воздействие на процессы воспитания и образования, не говоря о больших академических успехах.

Важно правильно оценить факт, что исследователи мозга не уверены в будущих направлениях своих исследований. По мнению некоторых молекулярных нейробиологов, истина лежит в молекулярном строении ЦНС, и новые ДНК и протеомические технологии позволят пролить свет на многие, до сих пор нерешенные задачи. Такая "редукционистская agenda" с философией и технологическим обоснованием просто процветает, особенно в средствах массовой информации. Но оправдан ли такой подход? Разве не существуют более высокие объяснения проявлений мозга и мысли, которые не редуцированы таким образом? Существует ли тип собственности, исходящий из организации мозга? Многие нейрочеловеки четко верят в другое. Они требуют применения более эклектического подхода к современной нейронауке, который бы включал взаимодействия и корреляции с социологией. Не существует какой-либо темы в исследованиях мозга, которая спокойно обсуждалась бы на публике, тем более вопросы о том, как общество должно предварительно направлять исследования. Ведь в конце концов, налогоплательщики (само общество) оплачивают наши исследования.

Нейроэтика – конкретные факты

Многие вопросы в нейроэтике требуют соответствующего здравого смысла. Предположим, исследование мозга добровольца неожиданно выявило опухоль мозга. Или у кого-то при нейрогенетическом обследовании обнаружена мутация, способная привести к развитию нейродегенерации? В каждом из случаев надо ли говорить об этом? Здравый смысл требует, чтобы эта ответственность была переложена на самого волонтера, которому до проведения тестов должен быть предоставлен выбор – захочет ли он узнать соответствующую медицинскую информацию, которая, возможно возникнет в ходе исследования. Однако, информированная осведомленность тоже не сахар. Представьте себе исследователя мозга, который проводит изучение эффективности нового препарата для лечения инсульта, вместе с плацебо, в течение первых часов после инсульта. Протокольное проведение исследований требует сравнения с плацебо, но как можно оставить больного без лечения, или требовать информированную осведомленность?

Если из-за этого не получится провести исследование, то фактически, не удастся и проверить эффективность препарата! Родственники больных также часто бывают в смятении и не в состоянии принять решение в течение требуемого времени. А может, мы просто забудем о существовании информированной осведомленности для большей научной пользы? Или все же это – крайне скользкая тропа?

Другой важный аспект нейроэтики – эксперименты на животных. От животных не требуется получение информированного согласия для проведения инвазивного эксперимента на мозге. Для некоторых людей, направления этих исследований являются неприемлемыми. Для других – возможность через исследования на мозге животных понять функциональное строение нервной системы в норме и патологии, что нельзя считать иррациональным. Вот такие нелегкие проблемы можно пламенно обсуждать и обсуждать, но самое главное в этом – все надо делать с уважением!

Во многих европейских странах эксперименты на животных регулируются крайне жесткими правилами. Исследователи должны посещать специальные курсы и сдавать экзамены на знание законов и собственную компетенцию прежде, чем приступят к опытам над животными, для предотвращения необоснованных страданий. Сейчас весьма популярна концепция трех "R" – reduction, refinement и replacement (снижение, уточнение, замещение) – отличных принципов для биомедицинских исследователей. Они, в рамках закона, с удовольствием принимают эти принципы и внедряют в практику. Многие современные открытия и возможности позволяют замещать инвазивные эксперименты работой над культурой клеток или компьютерным моделированием. Однако, они не всегда способны исключить работу над живым мозгом, благодаря которой возможны новые открытия и препараты для лечения многих неврологических и психиатрических заболеваний. Например, исследования эффективности применения L-DOPA для лечения болезни Паркинсона, получившие Нобелевскую премию, были проведены на мозге крысы. Новые технологии предоставляют новые возможности помочь больным людям и животным.

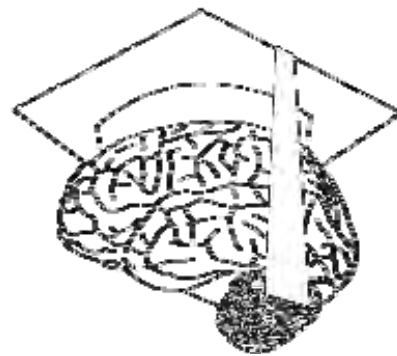
Только связывайтесь...

Доказано, что в странах, где ученые чаще сообщают общественности о своих работах, имеется наиболее низкий уровень доверия к науке. Но корреляции при этом неодинаковы с причинной, и совершенно непохоже, что эти ответственные попытки вовлечь общественность в дискуссию относительно влияния науки на общество, являются причиной этого недоверия. Возможно, в результате информированности публика становится более скептической в отношении "волшебных лекарств", неуверенной в правильном направлении развития науки. Однако снижение недоверия не является основанием для возвращения в состояние слепого незнания и неграмотности.

Одним из оснований вовлечения молодых людей в нейронауку является несогласие во многих вопросах среди исследователей мозга. Вместо концентрации на изолированных открытиях, наука должна думать о науке как о процессе. Процессе, обремененном неуверенностью и спорами.

Нейроэтика – новое направление. Ведь иронично, что Richard Feynman, физик-теоретик, объяснявший свое пристрастие к науке "удовольствием от открытий", бросился изучать причины взрыва шаттла Чалленджер после старта. Влияние науки на общество дает знать всем нам.

Обучение и карьера



Когда молодые студенты думают о карьере в науке, всегда возникает образы белых халатов и лабораторий. Надеемся, что эта книга предоставила достаточную информацию о различных аспектах нейронауки и исследованиях мозга, и что как исследования мозга действуют на нашу жизнь. На пути от лаборатории до больницы всегда найдется широкий спектр поля деятельности и возможностей.

Курсы по Нейронауке

Сейчас многие университеты предлагают курсы по нейронауке. Часто предмет изучается как специализация после предварительного обучения биологии, физиологии, фармакологии и психологии. Знание генетики и молекулярной биологии также высоко оценивается.

Однако, совершенно нет необходимости заниматься только научными разработками, чтобы стать исследователем в этой сфере. Можно собрать большой объем информации о требованиях по интернету. Можно сделать поиск по предметам или по факультетам университета, в который вы намерены обратиться.

Медицина

Медицина в Великобритании преподается в Медицинских Школах при университетах, и в последние годы наблюдается рост количества школ, числа студентов и интереса к медицинской науке. Специализация по медицинским профессиям – неврология, нейрохирургия, психиатрия или радиология – происходит в последние годы обучения, однако всегда существуют возможности работы в исследовательской лаборатории во время летних каникул или смежного обучения. Конечно, имеется большая конкуренция при поступлении на медицинский факультет, но карьера в медицине стоит этого.

“Привилегией работы в нашем Университете является интеллектуальная свобода. Каждый день разный, изучаешь что-то новое, каждый день ты на передовом крае науки”.

Maria Fitzgerald, Профессор Лондонского Университета.

“Цель была и остается, в перспективе изучений, быть удовлетворенными и приятно удивленными результатами своих открытий”.

Richard Ribchester, Нейрофизиолог в Эдинбургском Университете.

Rosamund Langston,
Аспирантка в Эдинбургском
Университете



“Сначала я изучала науку и английский, потом поступила на биологический факультет Эдинбургского университета. После специализации в нейронауке я действительно заняла свое место в жизни. Я очень счастлива, потому что сразу по окончании получила место помощника исследователя в отделении Когнитивной Нейронауки Эдинбургского университета и сейчас работаю над диссертацией.”

Thomas Petty,
Студент-медик в Эдинбургском
Университете



“Еще со школы я решил сделать карьеру в медицине и поступил в Эдинбургский университет из-за хорошей репутации. На третьем курсе мне была предоставлена возможность обучения на смежном курсе, и я выбрал нейронауку. Этот год дал мне возможность изучать основы в лаборатории, я очень много приобрел и я действительно очень счастлив.”



Индустрия (Фармакология)

Новые препараты необходимы для лечения заболеваний мозга и фармацевтические компании играют ключевую роль в их поиске. Вместе с финансированием академических институтов, компании проводят собственные исследования. Многие кооперируют усилия с университетами, предлагая помочь с хорошо обученными кадрами. Лица, окончившие университеты по специализации в нейронауке, являются желанными работниками, особенно если у них имеются соответствующие лабораторные навыки.

Исследования мозга

Имеются широчайшие возможности для изучения. В это сфере остаются открытыми многие вопросы, от визуализации мозга до поведенческих исследований, нейрофизиологии и молекулярно-генетических исследований. Исследователи в пределах академических институтов всегда рады воодушевить и наставить прилежных студентов на правильный путь исследований.

Компьютерная индустрия

Если вы заинтересованы в карьере программиста или специалиста по информационным технологиям, возможно, мысль о нейронауке не сразу придет к вам в голову. Однако, как мы указали в книге, во всем мире растет интерес к компьютерам, работающим в "мозговом стиле", заложенных в основе развития всемирной сети. И кроме того, имеется существенный интерес в немедицинском применении данных нейронауки.

Обучение в школе

Нейронаука не преподается в качестве отдельного предмета в школе. Тем не менее, окончившие университеты со степенью в нейронауке обычно преподают в школах биологию, однако обладают значительно более большими навыками и знаниями, которые трудно переоценить в карьере преподавателя.



Наука и пресса

Карьера журналиста всегда притягательна, однако, сфера коммуникации с наукой также предоставляет уникальные возможности. Наука постоянно движется вперед и необходимо правильно информировать общественность о новых открытиях и поддерживать интерес к науке. Исследования мозга не являются исключением, и сегодня имеется большой интерес со стороны общества к последним открытиям. Отличное академическое образование и понимание исследований, приобретенное при университетском образовании, позволит намного легче устанавливать связи между общественностью и сообщать об открытиях и научных разработках.



Наука и искусство

Наука и искусство взаимно не исключают друг друга. Дизайн, который захватывает воображение, крайне важен для представления научных достижений. Музеи, галереи и пресса всегда воодушевляют и оплачивают экспериментальные поиски креативного сотрудничества между учеными и людьми искусства.

Благодарности

Мы обязаны многим коллегам, которые участвовали в создании текста и диаграмм, включенных в эту книгу. Мы надеемся, что в нижеприведенном списке мы включили имена всех и просим извинения у тех, имена которых случайно были упущены. Рисунки: Maddelena Miele и Robert Filipkowski. Иллюстрации на обложке: Peter Brophy, Beverley Clark, Michael Hausser, David Linden, Richard Ribchester. Иллюстрации: Peter Somogyi, Elaine Snell, Lisa Cokayne-Naylor. Глава 1 (Нервная система): Marina Bentivoglio, Nobel Forum. Глава 2 (Потенциал действия): Tobias Bonhoeffer, Peter Brophy, Eric Kandel, Nobel Forum. Глава 3 (Химические посредники): Marianne Fillenz, Глава 4 (Наркотики и мозг): Leslie Iversen. Глава 5 (Касания и боль): Susan Fleetwood-Walker, Han Jiesheng, Donald Price. Глава 6 (Зрение): Colin Blakemore, Andy Doherty, Bill Newsome, Andrew Parker. Глава 7 (Движение): Beverley Clark, Tom Gillingwater, Michael Hausser, Chris Miall, Richard Ribchester, Wolfram Schultz. Глава 8 (Развивающаяся нервная система): Andrew Lumsden. Глава 9 (Дислексия): John Stein. Глава 10 (Пластичность): Graham Collingridge, Andrew Doherty; Kathy Sykes. Глава 11 (Обучение и память): Ted Berger, Livia de Hoz, Graham Hitch, Eleanor Maguire, Andrew Doherty, Leslie Ungerleider, Fareneh Vargha-Khadem. Глава 12 (Стресс): Jonathan Seckl. Глава 13: (Мозг и Иммунная система): Nancy Rothwell. Глава 14 (Сон и ритмы): Anthony Harnmar. Глава 15 (Исследования мозга): Mark Bastin, Richard Frackowiak, Nikos Logothetis, Eleanor Maguire, Lindsay Murray, Elisabeth Rounis, Semir Zeki. Глава 16 (Нейросети и искусственный мозг): Rodney Douglas, Gerry Edelman, Jeff Krichmar, Kevan Martin. Глава 17 (Когда все идет наоборот): Malcolm Macleod, Eve Johnstone, Walter Muir, David Porteous, Ian Reid. Глава 18 (Нейроэтика): Colin Blakemore, Kenneth Boyd, Stephen Rose, William Saffire. Глава 19 (Карьеры) Yvonne Allen (BNA), Victoria Gill.

Иллюстрация на внутренней обложке: Eric Kandel (for Hippocrates Quotation), Richard Morris.

Иллюстрация на обложке: Jennifer Altman, David Concar; Spike Gerrell.

Британская Ассоциация Нейронауки является не-преследующей выгоду организацией и зарегистрирована как благотворительная No. 264450.

Координатор международного перевода Dr Duncan Banks (d.banks@open.ac.uk), Открытый Университет, Соединенное Королевство